79

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910

# THÈSE

N°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

Par Louis LYON-CAEN

Né à Paris, le 5 mars 1880
Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Licencié ès-sciences

# LA TENSION SUPERFICIELLE

SON APPLICATION A LA

## DIFFÉRENCIATION DES CHOLURIES

ET A

## L'ÉTUDE DU ROLE DU FOIE DANS LES ICTÈRES

*Président* : M. ALBERT ROBIN, *professeur*.

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1910

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

**Doyen**..... M. LANDOUZY.
**Professeurs**..... MM.

| | |
|---|---|
| Anatomie | NICOLAS. |
| Physiologie | Ch. RICHET. |
| Physique médicale | GARIEL. |
| Chimie organique et chimie minérale | GAUTIER. |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale | R. BLANCHARD |
| Pathologie et thérapeutique générales | ACHARD. |
| Pathologie médicale | DEJERINE. / WIDAL |
| Pathologie chirurgicale | LANNELONGUE. |
| Anatomie pathologique | MARIE (PIERRE). |
| Histologie | PRENANT |
| Opérations et appareils | HARTMANN. |
| Pharmacologie et matière médicale | POUCHET. |
| Thérapeutique | MARFAN. |
| Hygiène | CHANTEMESSE |
| Médecine légale | THOINOT. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | CHAUFFARD. |
| Pathologie expérimentale et comparée | ROGER. |
| Clinique médicale | HAYEM. / GILBERT. / DEBOVE. / LANDOUZY. |
| Clinique des maladies des enfants | HUTINEL. |
| Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale | BALLET (GILBERT) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | GAUCHER. |
| Clinique des maladies du système nerveux | |
| Clinique chirurgicale | DELBET (PIERRE). / QUENU. / RECLUS. / SEGOND. |
| Clinique ophtalmologique | DE LAPERSONNE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | ALBARRAN. |
| Clinique d'accouchements | BAR. / PINARD. / RIBEMONT-DESSAIGNES. |
| Clinique gynécologique | POZZI. |
| Clinique chirurgicale infantile | KIRMISSON. |
| Clinique thérapeutique | A. ROBIN. |

## Agrégés en exercice.

| MM. | MM. | MM. | MM. |
|---|---|---|---|
| BALTHAZARD. | DESGREZ. | LENORMANT. | PROUST. |
| BERNARD | DUVAL. | LÉRI | RATHERY. |
| BRANCA. | GOUGEROT. | LEQUEUX. | RETTERER. |
| BRINDEAU. | GRÉGOIRE. | LOEPER. | RICHAUD. |
| BROCA (ANDRÉ). | GUENIOT. | MACAIGNE. | ROUSSY. |
| BRUMPT. | GUILLAIN. | MAILLARD. | ROUVIERE. |
| CAMUS. | JEANNIN. | MORESTIN. | SCHWARTZ. |
| CARNOT. | JOUSSET | MULON. | SICARD. |
| CASTAIGNE. | LABBÉ. | NICLOUX. | TERRIEN. |
| CHEVASSU. | LAIGNEL-LAVASTINE. | NOBÉCOURT. | TIFFENEAU. |
| CLAUDE. | LANGLOIS. | OKINCZYC. | ZIMMERN. |
| COUVELAIRE. | LECÈNE. | OMBREDANNE. | |

*Secrétaire de la Faculté :* M. DESTOUCHES.

---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BEAUJON,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

**Externat.**

M. le Docteur Comby,

M. le Professeur Agrégé E. Schwartz,

M. le Docteur Brault,

M. le Docteur André Bergé,

M. le Docteur Hudelo.

**Internat.**

M. le Professeur Le Dentu,

M. le Professeur Agrégé Mauclaire,

M. le Docteur Labey,

M. le Docteur Griffon,

M. le Docteur Le Gendre,

M. le Docteur Bruhl,

M. le Professeur Agrégé H. Claude,

M. le Professeur Albert Robin.

A MON MAITRE

M. Le Docteur Edgard HIRTZ

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

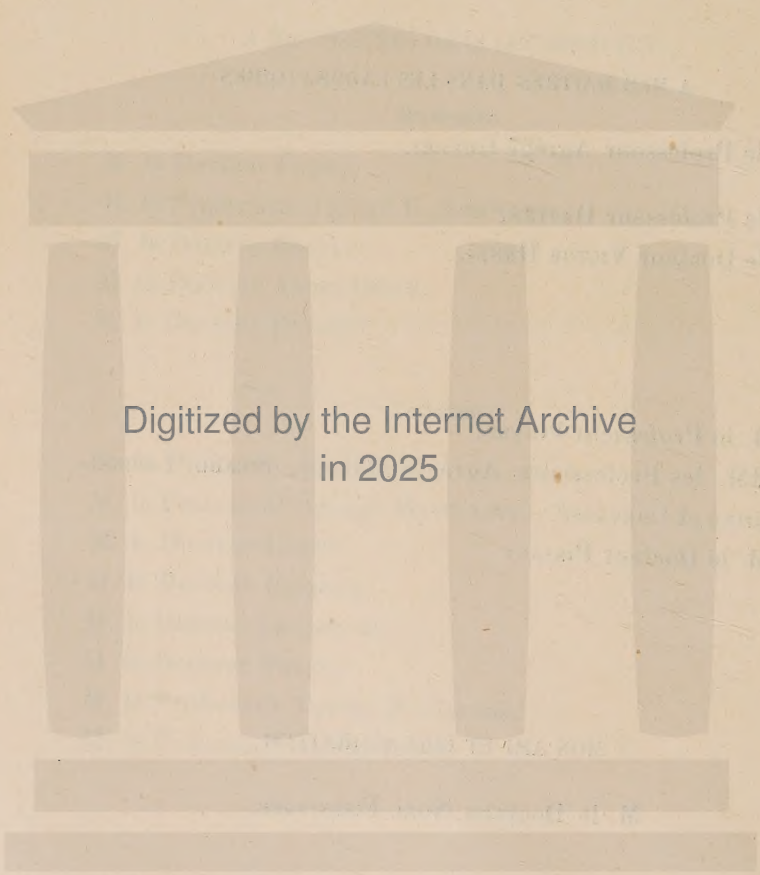
M. le Professeur Agrégé Gouget,

M. le Professeur Dastre,
M. le Docteur Victor Henri,

A M. le Professeur Pinard,
A MM. les Professeurs Agrégés Carnot, Sicard, Laignel-Lavastine et Chevassu.
A M. le Docteur Pissavy

A MON AMI ET COLLABORATEUR

M. le Docteur Noel Fiessinger,



Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/latensionsuperfi0000vari

# INTRODUCTION

On a, ces dernières années, décrit en clinique des ictères qu'on a nommés hémolytiques. Ce seraient des ictères dus uniquement à la destruction des globules rouges, à la mise en liberté de l'hémoglobine, et à sa transformation en pigments biliaires *sans l'intervention du foie* ; l'on n'y rencontrerait ni dans le sang ni dans les urines, d'autres éléments de la bile.

Il y aurait donc deux sortes d'ictères, les hépatogènes, où le sang et les urines contiendraient *tous* les éléments de la bile, et les hématogènes où ils n'en contiendraient que les *pigments*.

Cette distinction est-elle exacte ?

L'étude de la diminution de la tension superficielle de l'urine qu'on met en général en évidence par la réaction de la fleur de soufre (réaction de Hay) va nous permettre de répondre à cette question.

Si, en effet, comme nous nous proposons de le démontrer, cette diminution est le signe le plus sûr de la présence dans l'urine des sels biliaires, elle aura bien fourni le principe d'une classification dont il ne restera plus qu'à éprouver la valeur à la lumière des données cliniques, physiologiques et histologiques.

Nous avons cherché, dans la première partie de ce travail, à définir la tension superficielle, à comparer les différents procédés par lesquels on la détermine, puis à employer le plus pratique et le plus précis d'entre eux pour reconnaître quelles

sont les substances normales ou anormales des liquides de l'organisme qui agissent sur la tension superficielle.

Ces résultats acquis, nous avons cherché dans la seconde partie à provoquer expérimentalement le passage ou à prouver en clinique l'existence des divers éléments séparés de la bile dans l'urine, pour arriver à distinguer ainsi les différentes variétés d'ictères, et nous avons examiné si cette classification concorde avec celles que fournissent les données physiologiques déjà connues et les recherches personnelles histologiques.

# PREMIÈRE PARTIE

## LA TENSION SUPERFICIELLE. SES APPLICATIONS

---

## CHAPITRE PREMIER

### DÉFINITION ET MESURES DE LA TENSION SUPERFICIELLE

La tension superficielle est une propriété physique que possèdent les liquides, qui varie suivant ces liquides, suivant les corps qu'ils tiennent en solution.

On peut se demander si cette propriété est utilisable comme la densité, la conductivité électrique, le point cryoscopique pour l'analyse qualitative des corps tenus en solution dans un liquide ou des liquides eux-mêmes.

Or, nous verrons :

1° Que certaines substances organiques de la chimie biologique jouent un grand rôle dans la détermination de la valeur de la tension superficielle ;

2° Que beaucoup de phénomènes de physiologie ou de pathologie générale peuvent peut-être s'expliquer si on tient compte des variations de la tension superficielle.

### § 1. — Définition.

Sans entrer dans des détails qui ne seraient que la reproduction de ceux des traités de physique, il faudrait d'abord faire comprendre ce qu'est la tension superficielle.

Un liquide à l'état normal est formé de particules qui sont réciproquement attirées les unes par les autres. Or, les particules de la surface ne subissent d'attraction que vers l'intérieur du liquide où se trouvent d'autres particules, et nullement vers l'extérieur.

L'ensemble des forces des particules de la profondeur peut s'appeler *force de cohésion*. Sous son action, la surface est attirée d'une façon permanente vers la profondeur ; elle est soumise à une tension qu'on peut comparer à la tension du caoutchouc : c'est la *tension superficielle* qui est toujours proportionnelle à la pression intérieure ou force de cohésion du liquide (Haftdruck).

Nous ne décrirons pas ici les expériences de physique qui mettent en évidence l'existence de cette tension superficielle (expériences de Dupré).

Mais on voit d'ici tout l'intérêt que peut avoir cette notion pour expliquer les phénomènes d'osmose entre deux liquides séparés par une membrane imperméable, le liquide à faible tension superficielle aura plus de tendance à passer à travers la paroi. C'est une question sur laquelle nous reviendrons au cours de cette étude.

Pour le moment, demandons-nous quels sont les moyens de rechercher et d'évaluer cette tension superficielle :

Puis quels sont les corps qui, en dissolution dans le même liquide, font varier cette tension.

## § 2. — Méthodes d'évaluation de la tension superficielle.

Ces méthodes sont extrêmement nombreuses ; ce ne serait pas le lieu de discuter la valeur relative de celles très délicates et applicables dans un laboratoire de physique.

Disons seulement qu'il y a des méthodes statiques et dynamiques.

**Méthodes statiques.** — 1° Parmi les méthodes statiques, une des plus précises et des plus employées est la méthode des tubes capillaires.

La tension superficielle du liquide est proportionnelle à sa hauteur d'ascension dans le tube capillaire, à sa force capillaire, à sa force ascensionnelle (Gradenwitz, Sentis).

2° La méthode de l'aiguille magnétique de Plateau dont la méthode de la fleur de soufre pour les urines ictériques (réaction de Hay) n'est qu'un dérivé.

**Méthodes dynamiques.** — La méthode des montées de bulles d'air a été employée par Kobler et trouvée plus exacte que la montée capillaire.

*La méthode du compte-gouttes* a été employée par Duclaux pour doser la quantité d'alcool mêlée à l'eau dans les liquides provenant de fermentation alcoolique. Elle est fondée sur une des lois de Tate qui, pour ce qui concerne la tension superficielle, peuvent se résumer ainsi : le poids de la goutte qui s'écoule d'un tube est proportionnel au poids du liquide qui serait soulevé dans ce tube par l'action capillaire. Guye et Perrot prenaient le poids des gouttes en les recueillant dans un récipient taré d'avance et prenaient la moyenne du poids

d'une goutte en divisant ce poids total par le nombre de gouttes écoulées. C'est un procédé très long.

L'autre, de Duclaux, consiste à employer un flacon de 5 centimètres cubes, terminé par une embouchure capillaire assez longue, et à compter le nombre de gouttes données par les différents liquides ; ce flacon donnant 100 gouttes pour l'eau distillée à 15°, on peut dresser un tableau des dilutions successives correspondant à un certain nombre de gouttes ; celui-ci est d'autant plus élevé que la proportion d'alcool est plus forte.

*Méthode appliquée.* — W. Donnan et F. Donnan ont repris la méthode du compte-goutte, mais sous une forme un peu différente. Comme c'est une méthode assez rapide, qui donne des résultats assez exacts, par comparaison avec des méthodes plus précises, c'est celle que nous nous sommes décidés à employer. Voici sur quelles considérations elle est basée : une goutte en suspension sortant par un orifice est soutenue contre l'action de la pesanteur par sa tension superficielle ; la tension superficielle et la pesanteur sont deux forces qui s'équilibrent : c'est une façon d'énoncer les lois de Tate.

En d'autres termes, pour des liquides passant par un orifice de diamètre donné, la tension superficielle est proportionnelle au poids de la goutte ; si on prend une pipette de volume constant V, soit $d$ la densité du liquide, $n$ le nombre de gouttes, T la tension superficielle, on a pour le poids d'une goutte :

$$p = \frac{Vd}{n} \; ; \; \frac{T}{p} = K \text{ (constante)} ;$$

pour une même pipette, la tension superficielle sera proportionnelle à $\frac{d}{n}$ puisque V est constant, d'où $T = K \frac{d}{n}$, K étant une constante qui ne dépend que de la pipette.

Pour déterminer K, il suffit d'employer un liquide de tension superficielle connue, l'eau distillée par exemple ; on aura alors :

$$T_0 = K \frac{d_0}{n_0}$$

d'où on tire la valeur de K

$K = T_0 \frac{n_0}{d_0}$ d'où en remplaçant K par sa valeur, on a :

$$\Gamma = T_0 \frac{n_0}{d_0} \frac{d}{n}.$$

$T_0$ a été déterminée d'une façon très exacte et vaut 7,50 dynes par centimètre cube.

En pratique, il est inutile de multiplier les chiffres par 7,50, il suffira de prendre la tension superficielle de l'eau distillée comme égale à 100 ou 1000 ; on aura la valeur de la tension superficielle du liquide par rapport à cent ou mille d'eau distillée. Pour avoir la valeur exacte en dynes de la tension superficielle, il suffirait toujours de faire le calcul.

On aura ainsi :

$$1000 \frac{T}{T_0} = \frac{n_0}{d_0} \frac{d}{n} \times 1000 \text{ ; puisque } d_0 = 1 :$$

$$1000 \times \frac{T}{T_0} = \frac{n_0}{n} \times d$$

**Causes d'erreur**. — Quelles sont les causes d'erreurs dans ces méthodes du *compte-gouttes*, dérivées elle-même de la méthode du *poids des gouttes* ? En d'autres termes, quelles sont les conditions autres que la valeur de la tension superficielle capables de faire varier le poids des gouttes ?

1° L'orifice du tube de sortie ;

2° La pression sur le niveau supérieur du liquide ;

3° La forme de la pipette ;

4° Le nombre de gouttes ;

5° Le temps de formation d'une goutte ;

6° La viscosité ;

7° La température.

1° *Orifice du tube de sortie.* — Duclaux faisait un tube capillaire pour que l'écoulement se fasse goutte à goutte, avec une pression constante sur le niveau supérieur du tube.

Guye et Perrot prenaient un tube de 0, 2 à 1 millimètre de diamètre intérieur et de 2,15 à 3 millimètres de diamètre d'extérieur.

2° *Pression sur le niveau supérieur du liquide.* — Mais afin que les gouttes se forment assez lentement pour pouvoir être comptées, ils diminuent la pression sur le niveau supérieur, en adaptant en haut un capillaire très effilé de rentrée d'air ; d'autres auteurs faisaient agir de la décompression par des moyens variés.

Nous nous sommes aperçus que, pour les évaluations, il fallait toujours employer le même capillaire pour avoir des effets comparables, qu'en employant des capillaires différents, le nombre de gouttes pour un même liquide varie dans des proportions assez grandes ; cela du reste n'a pas d'importance, si on fait chaque fois des recherches comparatives pour l'eau et le liquide donné avec le même capillaire de rentrée d'air.

3° *Forme de la pipette.* — La pression hydrostatique existe au niveau de l'orifice et peut influer sur la tension superficielle ; si elle était toujours la même, cela n'aurait aucune importance, mais elle varie quand baisse le niveau supérieur ; aussi l'idéal serait-il d'avoir une pipette assez élargie, et on compterait le nombre de gouttes entre deux traits sur la partie élargie de façon que le niveau supérieur baisse peu.

Mais il y aurait à cela un inconvénient, c'est la difficulté d'une lecture aussi exacte que quand les traits sont sur des tubes étroits.

Aussi nous sommes-nous arrêtés comme Donnan et Duclaux au modèle des pipettes ordinaires à portion renflée ; on compte le nombre de gouttes entre deux traits situés dans les parties rétrécies.

4° *Nombre de gouttes.* — Il semble qu'il y ait intérêt à comparer le nombre des gouttes de volumes assez grands d'eau distillée et de liquide ; les erreurs de numération de gouttes ont moins d'importance sur un grand nombre que sur un petit.

Mais il y a des causes d'erreur, quand il y a un grand nombre de gouttes.

Duclaux déjà avait donné des tables de correction faites par comparaison avec la méthode des tubes capillaires : quand le nombre des gouttes est assez grand, il y a augmentation de durée de l'intervalle des gouttes.

5° *Temps de formation d'une goutte.* — Or, il a été démontré que le poids des gouttes augmente quand leur durée de formation diminue.

Guye et Perrot, pour faire le calcul du poids d'une goutte, pesaient le poids total de liquide écoulé et divisaient par le nombre de gouttes ; voyant que la vitesse de formation va en diminuant, ils avaient calculé au moyen d'un chronomètre enregistreur que la durée moyenne correspondait à 50 0/0 des gouttes prises entre la 25e et 75e par exemple.

D'autre part, à mesure que croît la durée de formation d'une goutte issue du même orifice, son poids tend vers une

limite qui ne varie pratiquement plus après une certaine durée de formation : *le poids des gouttes formées assez lentement devient donc indépendant de leur durée de formation* ; il faudrait 20 secondes pour Guye et Perrot, d'où application : il faut tâcher d'avoir toujours des temps de formation assez considérables ; quand il s'agit d'une comparaison entre *deux liquides différents*, comme c'est le cas avec la méthode Donnan, la question est encore plus délicate.

6° *Viscosité.* — Les liquides ne s'écoulent pas avec la même facilité. On a bien démontré que la viscosité influait sur la forme des gouttes qui s'allongeaient et non sur leur poids ; mais comme il est certain que les liquides visqueux s'écoulent plus lentement, les résultats sont moins comparables.

Nous avons vu, qu'un même capillaire de rentrée d'air pouvait ne pas permettre l'écoulement complet d'un liquide comme l'eau et provoquer un écoulement beaucoup trop rapide pour un autre liquide ; aussi nous a-t-il semblé utile de pouvoir modérer l'accès de l'air par un robinet afin d'avoir la même vitesse relative d'écoulement pour la même durée de formation des gouttes ; dans des limites mesurables, les résultats ne changent pas d'une façon appréciable ; l'erreur due à la diminution du tube capillaire d'entrée est moindre que l'erreur provenant de la vitesse de formation des gouttes.

7° *Température.* — La température influe beaucoup sur les déterminations de tension superficielle.

Par la méthode de Guye et Perrot, il faut des différences de plusieurs degrés, 3 ou 4, pour changer les résultats : du reste comme nous déterminons avant chacune de nos expériences, le nombre de gouttes pour l'eau distillée ($n_0$),les rapports ne changent pas.

**Appareil.** — Nous avons commencé par employer une pipette ordinaire graduée de 5 centimètres cubes que nous remplissions et à laquelle nous ajustions à la partie supérieure un tube capillaire très effilé ; nous obtenions ainsi des résultats sensiblement constants avec les mêmes liquides.

Mais, pour plus de commodité, nous avons fait construire un appareil non démontable avec 2 robinets à 3 voies, un supérieur donnant accès à un tube capillaire très rétréci sur une partie de son trajet, l'inférieur à une tubulure latérale où s'adapte un caoutchouc permettant d'aspirer le liquide.

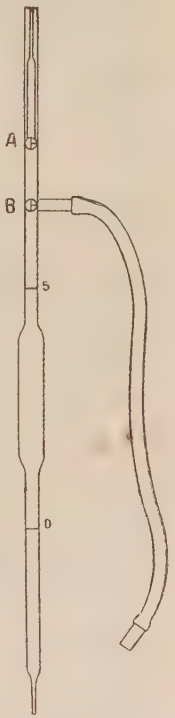


FIG. 1 (1).

Ces robinets ont l'inconvénient de rendre l'appareil moins facilement lavable, si on n'a pas le soin d'aspirer toujours du liquide et de ne jamais aspirer à vide.

On aura le soin de toujours nettoyer aux acides, à l'alcool et à l'eau distillée à plusieurs reprises, car nous avons pu voir, par des recherches comparatives, que les résultats étaient sans cela très différents, surtout quand l'appareil reste quelques jours en contact avec certaines substances.

Nous n'avons pas cru utile de déterminer de nouveau la tension superficielle par des procédés différents comme l'ont fait W. Donnan et F. Donnan.

Comme eux nous croyons que cette recherche est intéressante d'abord pour les urines, pour y rechercher la présence de sels biliaires.

(1) Les clichés des figures 1 à 4, 5, 6 et 11 nous ont été obligeamment prêtés par la librairie Masson.

*Substances qui agissent sur la tension superficielle.* — Quelles sont d'abord les substances qui, en solution dans l'eau, agissent sur la tension superficielle ?

Il y a un fait extrêmement intéressant, c'est que la dissolution dans l'eau de substances minérales même à très fortes doses change très peu la tension superficielle ; il y a cependant une loi (V. les tableaux de Sentis) : la tension superficielle augmente proportionnellement au nombre de molécules dissoutes.

Déjà Musculus, en 1864, avait divisé les substances chimiques en « capillar-activ » et « capillar-inactiv » ; les premières auraient comme propriété, si on les dissout dans l'eau, de faire baisser la hauteur capillaire de cette eau ; c'est-à-dire de diminuer sa tension superficielle ; nous les appellerons substances dénivellantes ; parmi elles se trouvent les alcools, éthers composés, les acides gras, les savons, la bile, les peptones et la plupart des alcaloïdes ; au contraire les substances inactives sont celles qui n'abaissent pas cette constante capillaire de l'eau ou l'abaissent très peu (de 5 à 6 mm. seulement) : ce sont l'albumine, les gommes, les substances extractives, l'urée, l'acide oxalique, les sucres.

Nous n'insisterons pas ici sur les propriétés dénivellantes des différents corps de la chimie organique.

Mais un fait est déjà intéressant à signaler :

Parmi les corps dénivellants de la chimie organique, dans une même série chimique, les pouvoirs dénivellants augmentent à mesure qu'augmente le poids moléculaire et qu'un radical s'ajoute, dans la proportion suivante pour chaque radical :

$$1 : 3 \quad : 3^2 \quad : 3^3$$

Par exemple, trois molécules d'alcool méthylique abaissent

la montée capillaire de l'eau distillée comme une d'alcool éthylique.

Or, le pouvoir hémolytique des alcools augmente dans la même proportion que diminue leur tension superficielle ou pouvoir dénivellateur ; ce dernier est donc proportionnel à leur pouvoir hémolytique.

Nous ne nous occuperons d'abord que des corps qu'on peut rencontrer à l'état normal ou pathologique dans les différents liquides de l'organisme, spécialement dans l'urine.

## CHAPITRE II

### INFLUENCE DE LA BILE, DES SELS BILIAIRES ET D'AUTRES SUBSTANCES SUR LA TENSION SUPERFICIELLE DE L'URINE

On sait, depuis les recherches de Hay, que les urines d'ictériques ont une tension superficielle très diminuée, ce qu'on reconnaît à une réaction spéciale qui porte son nom. C'est la réaction dite « de la fleur de soufre ».

Elle a été pour la première fois décrite dans une courte note de Mathew Hay, publiée dans la seconde édition du « *Textbook of Human Physiology* », de Landois et Stirling, en 1886. Elle a été décrite par Cluzet et Frenkel (1), par Chauffard et Gouraud (2) sous le nom de réaction de « *Haykraft* » et reprise par erreur sous ce nom en France.

Cette réaction est en rapport avec la diminution de la tension superficielle due à la présence de la bile ; projetée à la surface d'une urine normale, la fleur de soufre y reste ; au contraire, s'il s'agit d'une urine ictérique, elle tombera au fond.

Or, on sait que la bile est une des substances organiques à très faible tension superficielle ; dans la bile même, cette diminution de la tension superficielle paraît due à la présence des acides glycocholique et taurocholique qui abaissent d'une façon

(1) *Journal de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1901, p. 99 et 151.
(2) *Ibid.*, p. 461.

très notable la tension superficielle de l'eau dans laquelle on les dissout.

Peut-elle être due aussi aux autres substances, pigments biliaires, cholestérine ? C'est là ce que nous essaierons de chercher.

Pour estimer cette diminution de tension, le procédé des gouttes serait plus intéressant à employer parce qu'il permet *à priori*, une sorte de dosage ; à la rigueur, on pourrait aussi mesurer la hauteur comparative de soufre déposé au fond du tube des différentes urines, au bout d'un temps donné ; cela a été proposé par Cluzet et Frenkel.

Cluzet et Frenkel (1) ont fait des mesures comparatives de la tension superficielle des urines auxquelles ils ajoutaient des quantités croissantes de bile de chien ; et cela à la fois par les méthodes plus précises des tubes capillaires et par la méthode plus simple des gouttes.

Ils employaient une pipette de 1 centimètre cube et ne tenaient pas compte de la densité des urines :

L'eau distillée donnait 20 gouttes, une urine normale 20 à 26 gouttes.

Ils ajoutent à l'urine qui donnerait 21 gouttes par centimètres cubes :

1 0/00 de bile de chien, il y a alors 25 gouttes.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 2 0/00 | — | — | 27 | — |
| 5 0/00 | — | — | 29 | — |
| 1 0/0 | — | — | 30 | — |
| 2 0/0 | — | — | 31 | — |

(1) *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1901, p. 337, et *Journal de physiol. et pathol. gén.*, 1901, p. 151 ; 1901, p. 99.

Pour Cluzet, il faudrait un minimum de 30 gouttes pour être sûr de la présence de sels biliaires.

En comparant cette méthode à celle des tubes capillaires, ils virent que l'eau distillée montait à 114, et qu'on peut affirmer la présence de la bile dans une urine quand celle-ci reste au-dessous de 80.

Ces deux limites équivalent à une tension de 55 dynes par centimètre cube.

Or, pour Cluzet (1), la réaction de Hay n'est nette qu'au-dessous de 50 dynes.

Ces deux auteurs ont donc montré que le procédé des gouttes donne un degré de précision comparable à celui des tubes capillaires, et que le procédé de Hay est moins précis.

Nous croyons qu'il y a un intérêt à reprendre ces recherches en tâchant d'opérer sur chaque élément de l'urine et de la bile pris en particulier, et, en tâchant d'effectuer une sorte de synthèse, chercher à répondre aux questions suivantes :

1° Y a-t-il des éléments de l'urine normale qui peuvent modifier la tension superficielle de l'urine ?

2° Quelle est l'influence des sels biliaires sur la valeur de la tension superficielle, puisque ces sels interviennent sûrement dans la diminution de la tension superficielle des urines ictériques ?

3° Les éléments normaux de l'urine (sels minéraux) interviennent dans l'action « dénivellante » des acides biliaires (2), Il s'agirait de se rendre compte de l'action réciproque de ces

(1) Cluzet, *J. de phys. et pathol. gén.*, 1901, p. 99.
(2) Billard et Dieulafé, 1902, *C. R. Soc. biologie*.

sels minéraux et des sels biliaires, qui provoque l'abaissement de la tension superficielle.

4° Quelles sont les autres substances anormales de l'urine qui pourraient abaisser la tension superficielle ?

5° Quelles substances de la bile autres que les sels biliaires peuvent modifier la tension superficielle de l'urine ?

Pour toutes ces recherches, nous avons employé la méthode que nous avons indiquée au début.

### § 1. — Action des différents éléments de l'urine normale sur la tension superficielle.

Tous les sels minéraux par eux-mêmes ne peuvent qu'augmenter la tension superficielle :

Cela a été démontré depuis longtemps (Musculus, Traube, Sentis) :

Si on dissout dans l'eau le chlorure de Na,
— le sulfate de Na,
— le phosphate trisodique,

on augmente la tension superficielle de l'eau, à peu près proportionnellement au nombre de molécules dissoutes (Sentis) ; nous n'avons pas repris en détail cette question, la méthode des gouttes ne donnant pas une précision assez exacte pour pouvoir aider à l'établissement d'une loi de chimie physique.

D'autre part il suffit d'étudier l'action sur la tension superficielle des urines des sels contenus normalement dans l'urine jusqu'à un titre qui ne peut être dépassé dans une urine normale ou pathologique.

Les trois sels les plus importants à examiner à ce point de vue sont :

Le chlorure de sodium jusqu'au titre de 10 grammes p. 1000.

Le phosphate trisodique, jusqu'au titre de 1,5 ou 2 p. 1000.

Le sulfate de soude au titre de 3 p. 1000.

Ce titre maximum de sels minéraux n'est pas suffisant pour élever la tension superficielle d'une façon comparable à l'abaissement produit par les sels biliaires, comme nous le verrons dans la suite.

Aussi, nous n'avons fait à ce sujet que des recherches assez rapides, et nous avons remarqué que les solutions de ces trois sels donnent à peu près le même nombre de gouttes que l'eau distillée, et que c'est probablement la correction de la densité qui fait augmenter la valeur réelle de la tension superficielle.

Tableau 1.

| | NOMBRE DE GOUTTES | | DENSITÉ |
|---|---|---|---|
| | EAU DISTILLÉE | SOLUTION | |
| Solution de NaCl à 1/1000..... | 120 | 120 | 1003 |
| — 2/1000..... | 120 | 120 | 1003 |
| — 3/1000..... | 120 | 120 | 1003 |
| — 6/1000..... | 120 | 120 1/2 | 1006 |
| — 8/1000..... | 120 | 120 | 1008 |
| — 12/1000..... | 120 | 120 | 1010 |
| — 15/1000..... | 120 | 120 | 1010 |
| Sulfate de soude à 3/1000..... | 118 | 117 1/2 | 1003 |
| — 6/1000..... | 118 | 117 1/2 | 1003 |
| Phosphate de soude à 1,5/1000 ..... | 116 | 116 | 1003 |
| — à 3/1000..... | 116 | 116 | 1003 |

On voit par ce tableau que les sels minéraux ne diminuent pas la tension superficielle de l'eau distillée ; nous verrons qu'il n'en est plus de même si on les dissout dans une eau contenant déjà en solution des sels à action dénivellante « directe », comme les sels biliaires.

Quelles sont maintenant les substances organiques de l'urine normale qui peuvent diminuer la tension superficielle de l'eau ? c'est l'*urée* d'abord.

L'urée en solution ne diminue pas la tension superficielle de l'eau ; c'est un fait déjà démontré autrefois par Musculus.

Tableau 2.

| | NOMBRE DE GOUTTES | DENSITÉ |
|---|---|---|
| Eau distillée | 116 | |
| Solution d'urée 5/1000 | 116 | |
| — 10/1000 | 116 | 1003 |
| — 20/1000 | 115 | 1006 |
| — 30/1000 | 115 | 1008 |

Nous avons voulu voir si l'urée dissoute dans une solution de NaCl abaisserait la tension superficielle de celle-ci :

Tableau 3.

| | NOMBRE DE GOUTTES | DENSITÉ |
|---|---|---|
| Eau | 116 | |
| Sol. de Urée 15/1000 + NaCl 15/1000 | 117 | 1014 |

Ces résultats sont d'accord avec ceux des Donnan.

L'urate de soude peut-il diminuer la tension superficielle de l'eau ? Les expériences suivantes ont été faites :

Tableau 4.

| | NOMBRE DE GOUTTES | | DENSITÉ |
|---|---|---|---|
| | EAU DISTILLÉE | SOLUTION | |
| Urate de Na à 0,50/1000 | 116 | 116 | 1001 |

Peuvent-ils diminuer la tension superficielle d'une eau salée? Il est inutile de reproduire ici les tableaux qui démontrent qu'il n'en est rien.

D'autres corps organiques nous paraissent très intéressants à étudier : ce sont les *phénylsulfates*, car on sait que les composés phénoliques ont une puissante action dénivellatrice.

Tableau 5.

| | N° | N |
|---|---|---|
| Sulfophénate à 1/1000..... | 116 | 116 |

Des matières extractives, comme la *créatine et la créatinine*, n'agissent pas non plus sur la tension superficielle.

On voit donc que les substances normales, organiques ou non, de l'urine n'agissent que très peu sur la tension superficielle, cela quelle que soit leur quantité dissoute.

Il ne nous est pas possible encore de dire à quelle substance est dû ce fait que la tension superficielle de l'urine normale est inférieure à celle de l'eau.

### § 2. — Action des sels biliaires sur la tension superficielle.

Pour étudier maintenant l'action *des sels biliaires* sur la tension superficielle, nous prendrons des solutions de ceux-ci, d'abord dans l'eau distillée, puis dans des solutions salines se rapprochant de la composition saline des urines normales, effectuant ainsi une sorte de synthèse minérale et organique, en ajoutant à cette synthèse minérale l'urée (car on peut considé-

rer l'urine comme une solution minérale d'urée). Nous avons fait plusieurs déterminations et nous avons pris des moyennes.

1° Tension superficielle des solutions pures de sels biliaires :

Tableau 6.

| | NOMBRE DE GOUTTES | | DENSITÉ | TENSION SUPERFICIELLE |
|---|---|---|---|---|
| | EAU DISTILLÉE | SOLUTION | | |
| Glycocholate de Na à 1/500... | 123 | 168 | 1003 | 732 |
| — — 1/1000.. | 123 | 152 | 1001 | 809 |
| *Id.* *Id.* | 115 | 142 1/2 | 1001 | 809 |
| *Id.* *Id.* | 116 | 143 | 1001 | 809 |
| *Id.* *Id.* | 116 | 146 | 1001 | 794 |
| *Id.* *Id.* | 116 | 147 | 1001 | 788 |
| *Id.* *Id.* | 118 | 147 | 1001 | 802 |

On peut considérer la valeur moyenne de la tension superficielle d'une solution de glycocholate au 1/1000 comme 800 pour 1.000 d'eau distillée. La réaction de Hay est toujours positive dans une solution faite à ce titre.

2° En faisant des dilutions successives de glycocholate de Na, on trouve les chiffres suivants (1) :

Tableau 7.

| | NOMBRE DE GOUTTES | | TENSION SUPERFICIELLE | RÉACTION DE HAY |
|---|---|---|---|---|
| | EAU DISTILLÉE | SOLUTION | | |
| Eau distillée..... | | 116 | | |
| Glycocholate de Na, 1/2000... | 116 | 133 | 872 | + |
| | | 131 | | |
| — — 1/4000... | 116 | 124 | 935 | Lente à se produire. |
| | | 121 | | |
| — — 1/8000... | 116 | 118 | | — |
| | | 117 | | |

(1) Dans la dernière colonne, nous avons placé la façon dont se comporte la réaction de Hay (positive ou négative).

Il nous paraît inutile de reproduire ici les chiffres et tableaux que nous avons obtenus avec les solutions de taurocholate ; ils sont de tous points semblables à ceux du glycocholate, ainsi du reste que tous les tableaux qui vont suivre.

### § 3. — Action réciproque des sels biliaires et des sels minéraux sur la tension superficielle.

Comment agissent maintenant les différentes substances, spécialement les minérales, de l'urine normale, sur l'abaissement de la tension superficielle provoquée par les sels biliaires ? en d'autres termes, en analysant le détail des phénomènes, comment se comportent les tensions superficielles des solutions salines de sels biliaires, différentes qualitativement et quantitativement ?

Billard et Dieulafé (1) ont montré que des solutions, même très étendues de bile, conservent une tension superficielle très basse, si on ajoute à ces dilutions de bile des sels minéraux : tous les sels n'ont pas la même activité. Nous avons obtenu les mêmes résultats en opérant sur une bile humaine et en comparant les dilutions de cette bile dans l'eau distillée et dans l'eau salée ; nous avons vu que la dilution dans l'eau chlorurée sodique donnait toujours une tension superficielle plus basse que celle dans l'eau distillée.

Billard et Dieulafé (2) ont montré que des sels minéraux ajoutés aux urines ictériques abaissent la tension de celles-ci, tandis qu'ajoutés à des urines normales, elles en augmentent la tension superficielle proportionnellement au nombre des mo-

(1) *C. R. Soc. biol.*, 405, 1902.
(2) *C. R. Soc. biol.*, 275, 1902.

lécules dissoutes. Les sels minéraux jouent le rôle de « dénivellants indirects ».

En continuant ces recherches, ces auteurs virent que l'acide du sel NaCl abaisse plus la tension d'une urine ictérique que la base correspondante ; au contraire, la base abaisse plus la tension d'une solution de savons, les sels biliaires et les savons qui jouissent des mêmes propriétés dénivellantes ne sont donc pas influencés de la même façon par l'addition de base à leur solution.

D'autre part, en essayant plusieurs sels minéraux, ils virent que les sels de sodium sont plus actifs que ceux de potassium ; et parmi les différents sels, ce sont les chlorures les plus efficaces.

Il nous a paru intéressant d'analyser en détail l'action du chlorure de sodium pour les deux raisons suivantes :

1° Comme nous le disions, l'urine étant avant tout une solution d'urée dans le chlorure de sodium, en étudiant les tensions superficielles des solutions de glycocholate à titres différents dans des solutions chlorurées sodiques à titre différent, en ajoutant au besoin de l'urée, nous aurons des liquides synthétiques se rapprochant des urines.

2° Au point de vue de la physiologie générale, ce rôle « dénivellant indirect » du chlorure de sodium, supérieur à celui des autres sels, est à rapprocher, d'une part, de son grand pouvoir de dissociation, d'autre part, du grand rôle qu'il joue dans les échanges organiques.

Voici les différents tableaux avec, à la dernière colonne, les réactions de Hay.

TABLEAU 8.

| | NOMB. DE GOUTTES | | DENSITÉ | TENSION SUPERFICIELLE | HAY |
|---|---|---|---|---|---|
| | Eau distillée | Solution | | | |
| Eau distillée | 121 | 121 | | 1000 | |
| *Solutions de NaCl à 1/1000 avec titres différents de glycocholate.* | 121 | 121 | 1003 | | |
| Glycocholate, 1/1000 | 121 | 157 | | 764 | + |
| NaCl, 1/1000 | | | | | |
| Glycocholate, 1/2000 | 121 | 137 | | 876 | + |
| NaCl, 1/1000 | | | | | |
| Glycocholate, 1/4000 | 121 | 132 | | 916 | — |
| NaCl, 1/1000 | | | | | |
| Glycocholate, 1/8000 | 121 | 124 | | 975 | — |
| NaCl, 1/1000 | | | | | |
| *NaCl*, 2/1000 : | | | | | |
| Glycocholate, 1/1000 | 120 | 163 | 10015 | 736 | + |
| NaCl, 2/1000 | 116 | 156 | 1001 | 743 | |
| Glycocholate, 1/2000 | 121 | 147 | | 823 | + |
| NaCl, 2/1000 | | | | | |
| Glycocholate, 1/4000 | 121 | 137 | | 883 | lent. |
| NaCl, 2/1000 | | | | | |
| Glycocholate, 1/8000 | 121 | 129 | | 937 | — |
| NaCl, 2/1000 | | | | | |
| *NaCl*, 4/1000 : | | | | | |
| Glycocholate, 1/1000 | 120 | 166 | | 722 | + |
| NaCl, 4/1000 | | 164 | | 732 | |
| Glycocholate, 1/2000 | 121 | 152 | | 796 | + |
| | | 151 | | 801 | |
| — 1/4000 | 121 | 141 | | 858 | + |
| | | 139 | | 870 | |
| — 1/8000 | | 131 | | 923 | — |
| *NaCl à* 6/1000 : | | | | | |
| Glycocholate, 1/1000 | 120 | 168 | 1003 | 714 | + |
| — 1/2000 | 121 | 154 | | 785 | + |
| — 1/4000 | 121 | 141 | | 858 | + |
| — 1/8000 | » | 132 | | 916 | — |
| *NaCl à* 8/1000 : | | | | | |
| Glycocholate, 1/1000 | 121 | 172 | 10004 | 693 | + |
| — 1/2000 | 121 | 157 | | 770 | + |
| — 1/4000 | » | 141 | | 858 | lent. |
| — 1/8000 | | 131 | | 923 | — |
| — 1/6000 | | 124 | | 975 | — |

De ces tableaux il résulte plusieurs faits intéressants :

1° Le chlorure de sodium abaisse assez fortement la solution dans l'eau distillée de glycocholate ; jusqu'à une certaine limite, plus on ajoute de chlorure de sodium, plus on abaisse la tension superficielle ; mais à partir d'une limite qui semble être 8 pour 1000 de chlorure de sodium, la tension superficielle semble augmenter, puisque le nombre de gouttes reste à peu près le même et que la tension superficielle varie alors suivant la densité du mélange (loi de Sentis).

Ce fait confirme en partie ceux de Billard et Dieulafé ; cette limite de 8 p. 1000 de NaCl donne à la solution de glycocholate sa tension minima. Cette solution de NaCl à 8 p. 1000 abaisse t-elle de même la tension superficielle de solutions d'autres corps à pouvoir dénivellant ? Il serait intéressant de le rechercher. En tout cas, au point de vue de la physiologie générale, cette limite est à rapprocher de la valeur isotonique du chlorure de sodium qui est aussi de 8 p. 1000 ; cette valeur de 8 p. 1000 correspondant à la tension superficielle la plus basse des liquides organiques comme le sérum, c'est elle qui permettrait, peut-être, d'après la théorie de Traube que nous verrons plus tard, aux échanges de se faire ;

2° A un point de vue plus pratique, la valeur de la tension superficielle d'une solution de glycocholate de 8 à 15 p. 1000 de NaCl est la même, quel que soit le titre de NaCl ; au-dessous de 8 p. 1000 de NaCl, elle est d'autant plus basse qu'elle contient plus de NaCl.

Cela est intéressant parce que la teneur des urines en NaCl est rarement supérieure à 15 pour 1000.

On peut se poser une autre question :

L'urée qui, par elle-même, n'agit pas sur la tension superfi-

cielle des sels biliaires, peut-elle, dans une solution de NaCl, agir sur cette tension ?

Nous avons pu vérifier que l'urée n'influence pas la tension superficielle d'une solution chlorurée sodique de glycocholate.

*Les sels minéraux autres que le chlorure de sodium* agissent-ils sur la tension superficielle des solutions de glycocholate ? Nous avons pris des solutions de glycocholate au 1/1000 dans lesquelles nous avons dissous des doses croissantes de *phosphates*, le nombre des gouttes reste à peu près le même, dans les limites qui intéressent la physiologie ou la pathologie :

Tableau 9.

| | pour 1000 | NOMBRE DE GOUTTES | | DENSITÉ | TENSION SUPERFICIELLE | HAY |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Eau distillée | Solution | | | |
| Glycocholate de Na..... | 1 | 116 | 143 | 1001 | 809 | + |
| Phosphate de Na..... | 6 | » | | 1006 | | |
| Glycocholate de Na..... | 1 | » | 162 | 1009 | 722 | + |
| $Po^4Na^2$..... | 9 | » | 162 | | | |
| | 1 | » | 162 | 1006 | | + |
| | 6 | » | 160 | | | |
| | 1 | » | 155 | 1003 | | + |
| | 3 | » | 158 | | | |
| | 1 | » | 152 | 1002 | 773 | + |
| | 1,5 | » | 150 | | | |
| | 1 | » | 150 | | 773 | + |
| | 2 | » | 150 | | | |
| | 1 | » | 150 | | 773 | |
| | 1 | » | 150 | | | |

Pour les *sulfates*, il n'en est pas tout à fait de même.

Il n'y a pas ici de loi facile à établir comme pour le chlorure de sodium.

Le chlorure de sodium reste le sel qui a le « pouvoir déni-

vellateur indirect » le plus évident, et cela suivant une loi bien établie.

TABLEAU 10.

| | NOMBRE DE GOUTTES | | DENSITÉ | TENSION SUPERFICIELLE | HAY |
|---|---|---|---|---|---|
| | EAU DISTILLÉE | SOLUTION | | | |
| Glycocholate de Na à 1/1000... | 118 | 147 | 1001 | 802 | — |
| $So^4Na^2$ à 6/1000..... | | 117 1/2 | | | |
| Glycocholate de Na à 1/1000... | | 155 | 1003 | 761 | — |
| $So^4Na^2$ à 6/1000..... | | | | | |
| Glycocholate de Na à 1/1000... | | 155 | | 761 | — |
| $So^4Na^2$ à 3/1000..... | | | | | |
| Glycocholate de Na à 1/1000... | | 152 | | | |
| $So^4Na^2$ à 1,5/1000 ..... | | | | | |
| Glycocholate de Na à 1/1000... | | 152 | | | |
| $So^4Na^2$ à 2/1000..... | | 152 | | | |
| Glycocholate de Na à 1/1000... | | 152 | | | |
| $So^4Na^2$ à 1/1000..... | | 148 | | | |
| Glycocholate de Na à 1/1000... | | 148 | | | |
| $So^4Na^2$ à 0,5/1000 ..... | | 148 | | | |

Ayant obtenu ces tables, nous avons pris des urines normales : après y avoir dosé le chlorure de sodium, nous y avons dissous des quantités décroissantes de sels biliaires (glycocholate).

Nous avons trouvé dans plusieurs cas que la tension superficielle des solutions chlorurées sodiques de glycocholates cor-

TABLEAU 11.

| | NOMBRE DE GOUTTES | | DENSITÉ | TENSION SUPERFICIELLE | HAY |
|---|---|---|---|---|---|
| | EAU DISTILLÉE | SOLUTION | | | |
| Urines d'un asystolique contenant 9,65 de NaCl..... | 121 | 123 | 1011 | 993 | — |
| On y ajoute 1/1000 glycocholate | 121 | 170 | 1011 | 714 | + |
| Urines de rhumatisant contenant 12 gr. NaCl..... | 120 | 121 | 1008 | 998 | |
| On y ajoute 1/1000 glycocholate | 120 | 177 | 1008 | 682 | + |

respondait à celle des urines de même teneur en chlorure de sodium.

Il en résulterait *peut-être* un moyen de doser les acides biliaires d'une urine dont on connaît la teneur en chlorure de sodium.

Mais pour cela il reste encore deux questions à examiner :

4° Les substances anormales de l'urine autres que les sels biliaires peuvent-elles abaisser la tension superficielle ?

5° D'autres substances contenues dans la bile peuvent-elles abaisser la tension superficielle ?

### § 4. — Action des substances anormales de l'urine sur la tension superficielle.

Les deux substances les plus intéressantes à examiner en clinique sont : les albumines et les sucres (glucose, lactose, galactose). Comme Musculus l'avait déjà vu *in vitro*, nous avons pu constater que la présence de ces substances dans les urines n'agit pas du tout sur la tension superficielle.

Les urines humaines contenant du *sang* ou de l'*hémoglobine* ont une tension superficielle très abaissée ; dans une urine de néphrite, nous avons trouvé une tension de 680.

Tableau 12.

| | NOMBRE DE GOUTTES | | DENSITÉ | TENSION SUPERFICIELLE | HAY |
|---|---|---|---|---|---|
| | Eau distillée | Solution | | | |
| Solution de peptone à 1/1000.. | 118 | 134 | 1002 | 880 | |

Les *peptones* diminuent notablement la tension superficielle de l'eau distillée ou de l'eau chlorurée sodique.

Nous avons fait nos essais avec de la peptone de Witte dissoute à des titres variables dans des solutions différentes.

Mais la peptone de Witte n'a peut-être pas du tout les mêmes propriétés que la peptone naturelle existant anormalement dans l'urine humaine.

Aussi était il intéressant de déterminer la tension superficielle d'urines contenant de la *peptone*.

Nous avons examiné les urines de trois pneumoniques qui ont présenté de la peptonurie au cours de leur défervescence ; nous avions constaté la présence de peptone par la réaction du biuret faite sur l'urine filtrée après précipitation des albumines par le sulfate d'ammonium.

TABLEAU 13.

*Urines de pneumonies.*

| | NOMBRE DE GOUTTES | | DENSITÉ | TENSION SUPERFICIELLE | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Eau distillée | Urines | | | |
| **Premier cas :** | | | | | |
| 8e jour | 119 | 139 | 1018 | | Peptonurie. Urobilinurie. |
| 9e jour (défervescence). | 119 | 130 | 1020 | | Légère peptonurie. |
| 15e jour | 119 | 126 | 1023 | | Plus de peptonurie. |
| **Deuxième cas :** | | | | | |
| 10e jour | 119 | 137 | 1020 | 884 | Peptonurie légère. |
| 16e jour | 119 | 121 | 1016 | 914 | Pas de peptonurie. |
| **Troisième cas :** | | | | | |
| 6e jour (défervescence). | 119 | 157 | 1024 | 776 | Peptonurie. Urobilinurie. |
| 7e jour (après défervescence) | 119 | 147 | 1020 | 825 | Peptonurie. |

Quand les urines renferment des peptones, elles ont donc une tension superficielle très abaissée.

On peut se demander si les variations de tension superficielle des urines observées en clinique, ne sont pas en rapport souvent avec cette peptonurie.

Plusieurs auteurs ont aussi remarqué un rapport inverse entre la toxicité urinaire et la valeur de la tension superficielle, la tension étant d'autant plus basse que la toxicité est plus grande. Cette toxicité est peut-être due à la présence de peptone dans l'urine. On a été jusqu'à vouloir faire de cette diminution de la tension superficielle urinaire un signe de bon pronostic, qui s'expliquerait par l'élimination de toxines. Nous avons fait quelques recherches pour vérifier ce fait, et il nous a été impossible de trouver des variations de tension superficielle au cours des différentes maladies, en dehors de la pneumonie.

Les recherches récentes très précises de MM. Zunz, Lippens et Berte ont donné des résultats d'accord avec les nôtres, et montré qu'il n'y avait pas de relation à établir entre la valeur de la tension superficielle et la toxicité des urines.

### § 5. — Action des autres substances que les acides biliaires contenues dans la bile et susceptibles d'abaisser la tension superficielle.

La bile est un des produits physiologiques à plus basse tension superficielle : ajoutée aux urines, elle en diminue notablement la tension superficielle ; d'autre part, les sels et acides biliaires ont cette même propriété.

Ces derniers sont-ils les seuls éléments de la bile possédant ce pouvoir de dénivellation ?

Pour répondre à cette question, deux moyens sont à notre disposition :

1° Nous pouvons prendre un échantillon de bile dont nous déterminerions la tension superficielle, puis y doser les sels biliaires et les différents sels minéraux qui y sont contenus ; si la bile a la même tension superficielle, qu'une solution saline dont le titre correspond en sels biliaires et minéraux à celui déterminé dans cette bile, on pourra dire que les sels biliaires sont les seuls qui jouent un rôle dans l'évaluation de la tension superficielle de la bile.

Il faudrait entreprendre ces recherches de préférence avec de la bile humaine.

2° Il s'agit de rechercher l'influence de chaque élément séparé de la bile sur la tension superficielle.

La pseudo-mucine agit sur la viscosité, mais nullement sur la tension superficielle.

La cholestérine ne semble pas agir sur la tension superficielle des urines où on la met en solution ; du reste, elle entre pour une faible proportion dans la composition de la bile (1).

Les plus intéressantes des substances à étudier à ce point de vue sont la bilirubine et la biliverdine ; ces pigments biliaires doivent être dissous dans un alcali, ils sont insolubles dans l'eau (2).

Le tableau 14 montre qu'ils n'agissent pas sur la tension superficielle :

(1) La question du passage de la cholestérine dans la circulation prend de l'intérêt depuis les recherches de MM. Chauffard et Laroche sur la cholestérinémie.

(2) Nous avons employé de la bilirubine fabriquée par Merck.

TABLEAU 14.

| | NOMBRE DE GOUTTES | | TENSION SUPERFICIELLE | HAY |
|---|---|---|---|---|
| | Eau distillée | Solution | | |
| Soude décinormale | 118 | 118 1/2 | | — |
| Bilirubine sodée à 1/1000 | 118 | 118 1/2 | | |
| Bilirubine sodée à 1/1000 et NaCl à 8/1000 | 118 | 119 | | — |

Ajoutés dans des urines, ces pigments s'y dissolvent *sans y changer la tension superficielle.*

Nous touchons là à un des points les plus intéressants de notre travail, car nous pourrons ainsi, dans une urine, dissocier les acides des pigments biliaires.

Nous reprendrons en détail cette question à propos des ictères (chap. II de la deuxième partie).

**Conclusions.**— En résumé, la tension superficielle dans les urines est influencée par toutes les substances « à pouvoir dénivellateur » : ce sont d'abord toutes les substances exogènes qui ont passé dans la circulation et sont éliminées telles quelles ou transformées par les urines : alcool, chloroforme, chloral, etc. ; puis le sang, l'hémoglobine, les sels biliaires et les peptones.

Mais une question, ici, se pose tout de suite, très utile au point de vue pratique :

L'urine a toujours une tension superficielle inférieure à celle de l'eau distillée. Quelle est la valeur de la tension superficielle de l'urine normale ? Nous reprendrons cette question aux tableaux publiés dans le chapitre II de la deuxième partie.

Disons seulement que cette valeur normale n'est pas la même chez l'homme et chez le chien.

Chez l'homme, elle peut être considérée comme supérieure à 900, la tension superficielle de l'eau distillée étant 1000.

Chez le chien, elle est supérieure à 950, d'après plusieurs moyennes que nous avons pu faire.

Les différentes actions physiologiques (sommeil, digestion, travail, repos) ne semblent pas modifier cette valeur d'une façon appréciable.

Si donc l'urine a une tension superficielle inférieure à 900/1000 chez l'homme, à 950/1000 chez le chien, on peut affirmer, en l'absence d'hématurie ou d'hémoglobinurie, qu'il y a des sels biliaires ou des peptones dans l'urine : la seule cause d'erreur est l'élimination possible par les urines d'un toxique exogène comme un alcool ou le chloral qui diminue la tension superficielle de l'urine.

Nous voyons les services que va nous rendre cette intéressante notion en pathologie et en physiologie.

Mais, avant de passer à l'étude de ces applications pratiques, il nous faut examiner l'importance de la notion de tension superficielle en pathologie et physiologie générale, ce qui nous entraînera à étudier la tension superficielle de certains liquides de l'organisme en dehors de l'urine.

## CHAPITRE III

## LA TENSION SUPERFICIELLE EN PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE GÉNÉRALE

### § 1. — La force osmotique et la tension superficielle.

Nous avons dit au début de ce travail que la notion de la tension superficielle était susceptible d'expliquer une grande partie des phénomènes d'absorption et de sécrétion, interprétés autrefois par la théorie de l'osmose. Il nous semble utile de revenir sur ce problème.

Supposons deux liquides, contenant à des titres différents le même corps en solution, et mis en contact : il est clair qu'un équilibre aura tendance à s'établir, la concentration à devenir égale de part et d'autre ; et ce phénomène s'expliquera très bien par les lois de la diffusion.

Mais si nous mettons en contact deux liquides de tension superficielle différente, comme l'eau et l'alcool méthylique, l'alcool méthylique aura une tendance, à cause de sa faible tension superficielle, à gagner la couche superficielle de l'eau ; *quand on mélange deux liquides de tension superficielle différente, c'est le corps dont la tension superficielle est la plus faible qui se porte vers l'autre.* Mais l'alcool en se mélangeant à l'eau diminue la tension superficielle de celle-ci ; à un moment donné les deux tensions superficielles seront égales ; on pourra dire que la solution sera saturée. Si au lieu de l'alcool

méthylique on prend un corps homologue dont la tension superficielle est plus basse, comme l'alcool éthylique, celui-ci passera encore plus facilement dans l'eau ou dans le corps dont la tension superficielle est plus élevée. Plus la différence entre les tensions superficielles des deux corps sera grande, plus intenses seront la diffusion et la dissolution. Donc la tension superficielle est en général inversement proportionnelle au pouvoir de diffusion, à la solubilité du corps, ou à sa tension de dissolution.

D'autre part, si nous versons au-dessus d'une de ces solutions d'alcool dans l'eau une substance, comme le benzol, insoluble dans l'eau, ce benzol dissoudra d'autant plus du corps déjà dissous dans l'eau, que ce corps aura une tension superficielle plus basse ; le *coefficient de partage* pour l'alcool de ce nouveau corps sera d'autant plus grand que la tension superficielle de ce corps sera plus basse. Donc vitesse osmotique, tension de dissolution, coefficient de partage sont des grandeurs qui varient toutes dans le même sens et qui sont inversement proportionnelles à la tension superficielle.

D'après Traube, dans des séries homologues de corps à pouvoir dénivellateur (qui abaissent la hauteur capillaire de l'eau), comme les alcools, acides gras, éthers, ce pouvoir augmente ou cette tension superficielle diminue à mesure qu'on remplace un H par un radial $CH^2$, et cela dans les proportions de 1, 3, $3^2$, $3^3$, pour chaque radial. Par exemple, trois molécules d'alcool méthylique diminueront la tension superficielle de l'eau comme une d'alcool éthylique, et une d'alcool méthylique aura trois fois moins de tendance à abandonner la solution d'eau qu'une d'alcool éthylique (1).

(1) Traube a généralisé ces faits à la solubilité des solides dans les liquides.

Nous verrons que certaines *propriétés physiologiques* sont aussi en rapport avec la tension superficielle.

Mais, pour nous mettre dans des conditions physiologiques, il faut supposer maintenant les deux liquides séparés par une membrane ; ce ne sont plus alors des phénomènes de simple diffusion qui se produisent, mais de l'osmose :

Ces phénomènes seront régis par trois sortes de conditions :

1° La tension osmotique des deux solutions situées de part et d'autre, c'est-à-dire leur concentration moléculaire ;

2° La différence de tension superficielle entre les deux liquides, qui varie suivant la qualité des molécules, dissoute de part et d'autre et non suivant leur quantité.

3° La nature de la membrane cellulaire.

Il est évident que le corps situé en dehors d'une cellule devra d'abord pénétrer la membrane de cette cellule pour se mélanger à la substance cellulaire même. Overton avait été frappé de ce fait que, plus une substance est soluble dans un corps comme l'éther, les huiles grasses, plus elle pénètre vite et facilement à l'intérieur de la cellule ; il avait divisé les substances en solubles dans les lipoïdes et insolubles dans les lipoïdes ; il supposait que la surface externe des protoplasmas est imprégnée de substances lipoïdes (cholestérine), et il considérait la solubilité dans les lipoïdes comme la force osmotique réelle : les substances qui pénètrent les cellules seraient les substances *lipolysantes*.

Traube ruina facilement cette théorie en montrant que toutes les substances qui abaissent le niveau capillaire de l'eau sont susceptibles de traverser les membranes, que celles qui ne changent pas le niveau capillaire de l'eau ou l'élèvent sont incapables de traverser les membranes cellulaires ; parmi les

premières se trouvent les alcools, éthers, acides gras, bile, acides biliaires, peptones ; parmi les secondes : les albumine, gomme, urée, sucre, acide acétique. Quelques corps sont intermédiaires ou indifférents.

La force directrice du courant osmotique serait non plus la tension osmotique, mais la tension superficielle ; dans le premier cas, ce serait le nombre des molécules qui interviendrait, leur qualité dans le second : un gramme d'alcool éthylique abaisse la tension superficielle comme 3 grammes d'alcool méthylique ; alors qu'un gramme de chacun de ces corps agit de la même façon sur la pression osmotique.

Pour Traube, un liquide par lui-même incapable de traverser une membrane cellulaire le fera, si on dissout en lui un corps qui abaisse sa tension superficielle ; ce fait, s'il était démontré expérimentalement, pourrait avoir un grand intérêt ; il a été démenti en partie par Torök.

Traube montra que la force diosmotisante d'un liquide est tout à fait indépendante de sa solubilité dans les lipoïdes, en prenant comme exemple les peptones qui diosmosent très facilement, abaissent très fortement la tension superficielle de l'eau, mais ne sont pas du tout solubles dans les lipoïdes ; il en est de même de certains corps comme la nicotine et l'antipyrine.

La membrane cellulaire n'a pas besoin de dissoudre les corps diosmotisants pour leur permettre leur entrée dans la cellule ; mais en revanche les lipoïdes entrant dans la constitution de cette membrane ont par eux-mêmes une tension superficielle très basse ; ils peuvent influencer ainsi indirectement la vitesse osmotique en diminuant encore la tension superficielle des substances qui les traversent.

## § 2. — La tension superficielle en physiologie et pathologie générale.

L'intensité et la direction de la force osmotique sont donc réglée spar les lois de la tension superficielle.

On est par suite amené à expliquer par ces lois des phénomènes physiologiques de sécrétion, d'excrétion, d'absorption, et des phénomènes pathologiques (résorption des transsudats et exsudats, phénomènes de cytolyse et d'immunité).

Dans le *tube digestif* d'abord, nous avons deux liquides en présence : d'une part le contenu stomacal ou intestinal, de l'autre le sang ou le chyle.

Pour que la résorption se fasse, il faut que la tension superficielle du contenu soit inférieure à celle du sang et du chyle.

Or la tension superficielle des liquides stomacaux et intestinaux est influencée par deux sortes de phénomènes importants :

1° Dans l'estomac la transformation des *albumines* non assimilables, à pouvoir « capillar inactiv »,*en peptones* facilement assimilables et qui abaissent la tension superficielle des liquides où ils se trouvent ;

2° L'addition *de bile* au mélange intestinal diminue aussi fortement cette tension superficielle, grâce aux sels biliaires.

A côté de ces deux phénomènes, en surviennent d'autres accessoires, qui résultent de l'influence des différentes sécrétions du tube digestif les unes sur les autres, mise en évidence par Billard.

Nous savons que les acides abaissent,plus que les sels et les bases,la tension superficielle d'une solution de bile ; quand le

*suc gastrique* arrive dans le duodénum, l'acide chlorhydrique qu'il contient agit sur la bile pour diminuer cette tension. Peu à peu le milieu est alcalinisé par la bile.

Au-dessous du duodénum, la réaction change, mais les facteurs d'abaissement qui interviennent alors sont les *savons*, qui ont une tension d'autant plus faible que le milieu est plus alcalin.

La bile joue dans l'intestin un rôle important dans l'émulsion et l'absorption des graisses ; elle le doit peut-être à sa faible tension superficielle.

Dans l'intestin, d'autres substances, comme le scatol, l'indol, interviennent encore pour abaisser la tension superficielle.

Au niveau des *reins* la tension superficielle du sang devrait être inférieure à celle de l'urine ; en fait, il est très difficile de déterminer la tension superficielle du sang pris en totalité, au moins par le procédé des gouttes.

Celle du *sérum* nous a paru toujours supérieure à celle de l'urine, et cela dans tous les cas, physiologiques ou pathologiques ; l'étude de la tension superficielle du sérum ne nous semble pas appelée à pouvoir rendre de grands services.

Le seul fait certain, c'est que en dehors des acides biliaires et des peptones, les substances « capillar activ » sont en général éliminées par les urines sous la forme d'une substance « capillar inactiv » : le phénol, l'indol, l'acide benzoïque, substances « capillar activ » sont éliminées sous forme d'acide phényl-sulfurique, indoxyl sulfurique, hippurique, substances inactives (Kunoff).

Si du reste ces faits sont discutables au niveau du rein et de l'intestin, comme l'a montré Torök, les phénomènes *de sécrétion* ne sont nullement expliqués par la tension superficielle ;

parmi les produits physiologiques glandulaires, trois ont une tension superficielle très basse : la salive, mais surtout la bile et le lait. Klauber a cherché à déterminer la pureté et le degré de dilution d'un lait en déterminant sa tension superficielle.

On pourrait de même doser la quantité d'acides biliaires d'une urine en déterminant sa tension superficielle.

Traube a aussi essayé d'appliquer la théorie de la tension superficielle au mécanisme de la *résorption des exsudats et transsudats* en pathologie. D'après cette théorie, la résorption d'un liquide devrait être annoncée par sa diminution de tension superficielle. Nous n'avons pu vérifier cette donnée, et nous avons constaté que les liquides pleuraux ou ascitiques avaient toujours à peu près la même valeur de tension superficielle, quelle que soit leur nature et leur façon d'évoluer.

Une autre sorte de faits pourrait être expliquée par les phénomènes de la tension superficielle : ce sont les phénomènes d'*intoxication* et les phénomènes de *cytolyse*.

Dans une série de corps homologues comme les alcools, la tension superficielle décroît en raison inverse de leur degré toxique (Duclaux, Billard).

Il semblerait donc que la toxicité d'une substance soit en rapport avec la facile pénétration de cette substance dans les cellules.

Ce fait peut être vérifié *in vitro* et avec précision pour certaines cellules, comme les globules rouges et les fibres nerveuses.

Le *pouvoir hémolytique* des différents corps de la série des alcools est inversement proportionnel à leur tension superficielle (Traube). Si une substance donnée à tension super-

ficielle assez forte est hémolysante, c'est qu'elle agit chimiquement sur l'hémoglobine.

Traube va même plus loin : il prétend que la théorie du complément et de la sensibilisatrice dans les phénomènes hémolytiques et d'immunité, en général, peut s'expliquer par des variations de la tension superficielle : la disparition du complément par chauffage à 56° correspond à une diminution du pouvoir dénivellateur du liquide, qui revient à sa valeur primitive quand on ajoute du sérum frais, porteur de complément.

Peyri a démontré une action *névrolytique* de la bile et des sels biliaires consistant en une dissolution de la myéline, constatable au microscope, et en rapport avec leur faible tension superficielle.

Mais si les cellules animales sont ainsi attaquées par les substances à faible tension superficielle, les *microbes* pourront subir les mêmes influences.

Il semble que la virulence des microbes soit en rapport avec la tension superficielle des milieux. Toutes les substances bactéricides seraient de faible tension superficielle.

Les *toxines microbiennes* auraient une tension superficielle beaucoup plus basse que les antitoxines ; c'est ce qui explique par exemple que la toxine tétanique pénètre la cellule nerveuse, se dissolve dans la substance cérébrale, alors que l'antitoxine chemine par voie sanguine et reste dans le liquide céphalo-rachidien. La toxine dissout les globules rouges, l'antitoxine ne les attaque pas (Traube).

Tous ces faits quoiqu'intéressants ne peuvent encore donner de résultats sérieux (1).

(1) Cette année, on a essayé en Allemagne de remplacer les séro-réac-

**Conclusion.** — Le lait, la bile et l'urine sont les seules substances où la recherche de la tension superficielle donne des résultats utiles pour le moment.

Nous nous servirons ici surtout de ceux que donne l'urine au point de vue de la présence des sels biliaires.

tions par la réaction de la « méiostagmine », fondée sur les variations de tension superficielle. Voir Gouget, *Pr. méd.*, n° 85, 1910.

## DEUXIÈME PARTIE

### APPLICATION DE L'ÉTUDE DE LA TENSION SUPERFICIELLE DE L'URINE A LA DIFFÉRENCIATION DES CHOLURIES ET A L'ÉTUDE DU ROLE DU FOIE DANS LES DIFFÉRENTS ICTÈRES

---

Le mot ictère à l'origine ne désignait que la coloration jaunâtre des conjonctives et des muqueuses : comme cette coloration est due à des pigments colorants de la bile, par une de ces erreurs fréquentes dans la nomenclature médicale, on désigna bientôt sous le nom d'ictère, la cause immédiate de cette coloration anormale, c'est-à-dire la *présence de pigments biliaires* dans le sang.

Or, depuis les temps les plus reculés, le caractère frappant de la bile, c'est sa coloration jaunâtre, verdâtre quand elle est oxydée et acidifiée ; jusqu'à la période d'expérimentation physiologique, on ignorait qu'à l'état frais elle avait en réalité une couleur rougeâtre avec reflets jaunes. Quoi qu'il en soit, le *mot ictère* finit relativement vite par signifier *présence de bile* dans le sang, sans spécifier s'il s'agissait de pigment seul ou des éléments de la bile en totalité. On décrivit des ictères acholuriques, sans présence de « bile » dans les urines et avec une coloration

très légère, un subictère, ou aucune coloration de la peau ; l'ictère acholurique finit alors par devenir une simple cholémie, sans ictère au sens propre du mot.

Mais on voit combien la question peut ainsi s'obscurcir. D'une part, il est certain que le rein élimine les pigments biliaires en plus ou moins grande quantité, sous forme de pigments ou sous forme d'urobiline. Dans les urines on les retrouvera à l'état de dilution beaucoup moins grande, beaucoup plus faciles à rechercher par conséquent que dans le sérum du sang. D'autre part le sérum contient à l'état normal des pigments biliaires en plus ou moins grande quantité chez l'homme, en assez grande quantité chez le cheval. La base de la définition de l'ictère semble osciller.

Mais la confusion va aller beaucoup plus loin : souvent on ne trouve pas, pour expliquer la présence de pigments biliaires en assez grande quantité dans le sérum sanguin, de cause réelle capable d'être une entité nosologique, on finit par donner le nom d'*ictère* à une maladie en ajoutant à la suite de ce mot des adjectifs qui désignent l'allure clinique : ictère infectieux, bénin, ictère grave. Ce dernier terme, par un abus de langage, désigne une atteinte profonde de la cellule hépatique amenant des troubles d'insuffisance hépatique, très souvent sans ictère, au sens propre du mot.

Enfin, dans ces dernières années, grâce aux travaux de l'Ecole de M. Widal, on est revenu à chercher les causes de l'ictère dans le foie (ictères hépatogènes) et en dehors du foie (ictères hématogènes) ; ces travaux ont de nouveau attiré l'attention sur l'imprégnation possible du sérum et des organes,

par les différents éléments de la bile et non pas seulement par le pigment biliaire.

M. Widal et ses élèves ont montré dans quelques cas d'ictères hémolytiques, caractérisés par la diminution de résistance des globules rouges, la présence de pigments biliaires vrais dans le sérum, ou à l'endroit même où se fait l'hémolyse locale dans le cas d' « ictère hémolytique local » ; ils n'ont jamais vu de cholurie vraie dans l'urine, quelquefois de l'urobilinurie. Comme ils ne peuvent démontrer la présence des autres éléments de la bile, ils en concluent que ces ictères sont sûrement d'origine sanguine et que le foie n'intervient pas dans leur formation. Ces conclusions nous semblent prématurées, et nous voudrions, sans pouvoir prendre encore parti nettement, montrer que les faits d'ictère hépatogène ou hématogène sont beaucoup plus complexes qu'ils ne semblent au premier abord :

1° Les observations d'ictère hématogène pur sont assez peu nombreuses et ne montrent pas l'absence absolue d'intervention du foie.

2° La chimie des éléments de la bile est encore trop peu connue pour qu'on puisse les distinguer et les reconnaître facilement quand ils sont dilués, dans le sérum sanguin par exemple.

3° L'expérimentation donne des résultats très intéressants, très utiles pour la pathologie générale, mais qui ne peuvent pas toujours être rapprochés des faits cliniques, même étudiés d'une façon approfondie.

Nous tâcherons de passer en revue les différents moyens qui permettent de se rendre compte des causes du passage des

éléments séparés de la bile ou de la bile dans le sang et *dans les urines*.

Il est évident que cette recherche dans les urines est une méthode relativement grossière ; mais, dans le sérum, ces éléments sont trop dilués pour pouvoir être reconnus facilement ; nous aurons à voir si des procédés plus précis et délicats nous donneront des résultats comparables.

Dans un premier chapitre nous étudierons rapidement les différents éléments importants de la bile qui peuvent exister dans la circulation et les urines au cours des ictères ; leur mode de formation et leur mode d'élimination normale.

Dans le deuxième chapitre nous verrons, par des expériences personnelles, qu'on peut arriver à dissocier les différents éléments de la bile contenus dans l'urine au cours des ictères, au moyen de la tension superficielle des urines, déterminée par le procédé que nous avons décrit.

Ces résultats,quoiqu'intéressants, ne font pas voir ce qui se passe, au niveau du foie et au niveau du rein ; la question se pose alors : le foie intervient-il toujours dans les ictères ? Il faut chercher pour cela dans le troisième chapitre quelles sont *les modifications de la sécrétion biliaire* produites par les agents ictérogènes étudiés au chapitre précédent.

Dans le quatrième chapitre nous chercherons par l'*examen histologique du foie*, à voir d'une façon peut-être encore plus intime ce qui se passe au niveau de la cellule hépatique, et si un état particulier de la cellule correspond aux différents ictères dissociés, si elle intervient ou non dans tous les ictères.

Les *phénomènes toxiques* produits par l'injection des éléments de la bile, correspondent-ils à ceux qu'on observe au cours des ictères dissociés, dans lesquels il n'y a qu'un des

éléments en passage dans la circulation ? Ce sera l'objet du cinquième chapitre.

Enfin dans le sixième chapitre, nous essaierons d'édifier une *classification des ictères*, en nous servant des faits expérimentaux mis d'accord avec ceux déjà observés avant nous en clinique.

## CHAPITRE PREMIER

### PRINCIPAUX ÉLÉMENTS COMPOSANT LA BILE

La bile peut être considérée comme une solution salée alcaline de sels biliaires (glycocholates et taurocholates de sodium et de potassium, de taurocholates chez le chien), solution contenant de la cholestérine et colorée par du bilirubinate de sodium ou du biliverdinate avec toutes les colorations intermédiaires.

Les pigments sont l'élément important à première vue parce que ce sont eux qui, par leur coloration, permettent de mettre en évidence la bile dans un liquide ou un tissu.

Mais au point de vue physiologique, comme au point de vue de l'anatomie comparée, il semble bien qu'ils n'aient qu'une valeur, sinon nulle, du moins très mal connue : comme nous le verrons, certains animaux ont une bile plus ou moins incolore possédant les mêmes propriétés que la bile colorée, et *in vitro* les solutions de bile décolorée jouissent à peu près des mêmes propriétés physiologiques que la bile colorée et contenant du pigment.

En est-il de même au point de vue toxique ? La question est encore mal élucidée parce qu'il est impossible de préparer un pigment biliaire pur.

Au contraire, l'action toxique des sels biliaires est bien connue et correspond à celle de la bile. Comme néanmoins la classification actuelle des ictères repose sur la présence des pig-

ments, il est utile de dire un mot de leur origine et de leur formation.

### § 1. — Pigments biliaires.

On a décrit plusieurs sortes de *pigments biliaires* chez les différents animaux ; chez le chien et l'homme il y a de la bilirubine et de la biliverdine ; comme la bile est plus foncée chez le chien que chez l'homme, on dit qu'il y a plus de biliverdine ; au contraire, chez l'homme, la bile fraîche recueillie par une fistule ou au cours d'une opération a une teinte rouge jaunâtre. Les bilirubinates et biliverdinates n'ont pas les mêmes propriétés de solubilité ; cependant il semble bien que tous les pigments biliaires dérivent de la bilirubine, par oxydation.

Aussi les différents *réactifs* permettant de déceler les pigments biliaires consistent-ils à les faire tous *passer au vert* dans le liquide où ils se trouvent, au moyen de faibles oxydants.

C'est sur cette propriété qu'est fondée la réaction de Gmelin, consistant à ajouter de l'acide nitrique nitreux au fond du récipient et à voir les anneaux de coloration différente.

Cette réaction est en général nette dans l'urine, mais elle offre plusieurs inconvénients :

1° Elle n'est pas extrêmement sensible, et cela a une certaine importance pour les liquides comme le sérum ou les exsudats ou transsudats des séreuses où les pigments sont à l'état beaucoup plus dilué ;

2° Elle peut exister avec d'autres substances que les pigments biliaires (Dastre).

La réaction de Grimbert est beaucoup plus sensible : elle consiste à retirer les pigments biliaires d'une solution où ils se

trouvent et à en faire une solution moins diluée : pour cela, on précipite les pigments à l'état de bilirubinate ; on les dissout dans l'alcool à 90° additionné d'acide chlorhydrique, oxydant léger. Ils seront ainsi entièrement dissous et transformés en biliverdinates : le liquide prendra une coloration verdâtre.

C'est une réaction sensible, mais la récolte du précipité est quelquefois assez délicate, et on est obligé pour cela d'user de moyens spéciaux comme la centrifugation.

Histologiquement, le pigment biliaire se reconnaît à sa coloration verdâtre sur les coupes à réfrigération, sans coloration.

*D'où proviennent les pigments biliaires ?* — De nombreuses expériences de physiologie ont montré que la bilirubine dérive de l'hémoglobine du sang.

Mais cette transformation peut-elle se faire spontanément dans l'organisme ou bien faut-il toujours l'intermédiaire du foie ?

C'est le problème de l'origine sanguine ou hépatique des pigments biliaires, qui correspond en pathologie au problème de l'ictère hématogène et hépatogène.

Il est difficile de résoudre la question d'une façon précise, d'une façon chimique, car les pigments biliaires, en dehors de leur caractère de solubilité, ne se reconnaissent qu'à leur coloration verdâtre spontanée ou provoquée par les oxydants légers ; leur caractère spectroscopique expose à des erreurs, parce qu'ils peuvent être mélangés à d'autres pigments comme l'hémoglobine dans les extravasats ou les exsudats.

Mais un fait est admis par tous, c'est que *les pigments biliaires dérivent de l'hémoglobine*. On sait, de par la physiologie générale, que les animaux sans hémoglobine (les invertébrés et l'amphioxus) ont une bile sans pigment (exception pour

l'amphioxus). *In vitro*, on peut provoquer la transformation de l'hémoglobine ou de son dérivé l'hématine par divers procédés : soit en présence de foie et de glycogène, soit en présence d'un oxydant.

Dans les extravasats sanguins traumatiques, Virchow, Sckreczka trouvèrent des cristaux d'hématoïdine qu'ils disaient identiques à ceux de bilirubine. Recklinghausen et Hauser découvrirent dans ces foyers hémorragiques à la fois des cristaux d'hématoïdine et du pigment ocre. Plus tard, Hoppe Seyler, Salkowski, Naunyn démontrèrent l'identité de l'hématoïdine et des pigments biliaires.

Quelle que soit l'opinion qu'on se fasse à ce sujet, il reste quand même un fait certain, c'est qu'à l'*état normal* on ne trouve pas de pigments biliaires dans l'organisme en dehors de la bile.

Il est certain aussi que le foie joue un rôle dans la formation normale des pigments biliaires : ceux-ci ne lui arrivent pas tout préparés par la veine porte ou l'artère hépatique. C'est la cellule hépatique qui forme ces pigments aux dépens des matériaux qui lui sont amenés. Chez les oiseaux Minkowski et Naunyn ont pu, soit lier les vaisseaux afférents du foie, soit détruire le foie, et alors il était imposible de provoquer l'apparition de pigments biliaires dans le sérum sanguin ou les tissus par un procédé quelconque. Chez les mammifères, on ne peut conduire à bien ces expériences, les animaux ne supportant pas ces opérations.

Dans la bile, ces pigments biliaires vrais sont toujours mélangés à l'urobiline.

Comment ces pigments biliaires dérivent-ils de l'hémoglobine ? L'hémoglobine est formée par la synthèse de l'héma-

tine, produit ferrique et de la globine ou protéine. L'hématine perd son fer et se transforme en *hématoporphyrine*, isomère de la bilirubine. Le fer mis en liberté se combine à une molécule organique pour former le *pigment ocre*.

### § 2. — Sels biliaires.

Le deuxième élément important de la bile est formé par les *sels biliaires* (glycocholate et taurocholate chez l'homme, taurocholate chez le chien). Ici nous avons affaire à des corps très nettement définis au point de vue chimique, dosables dans la bile par des procédés relativement exacts, mais très difficiles à reconnaître dans le sérum, ou dans les sérosités, un peu moins dans les urines.

La réaction de Pettenkoffer est très peu sensible puisqu'elle ne commence à se produire qu'avec une solution contenant plus de 4 p. 100 de sels biliaires. Elle est en rapport avec l'existence du noyau cholalique des sels biliaires. D'autre part, c'est une réaction qui n'est pas du tout spécifique. Elle existe avec certaines matières albuminoïdes, les peptones en particulier. Aussi toutes les théories fondées sur la recherche des sels biliaires par ce procédé dans les liquides de l'organisme sont-elles sujettes à caution, même le procédé de Neukomm qui en dérive.

Le procédé de la tension superficielle est beaucoup plus sensible : nous l'avons essayé pour des solutions titrées d'avance et des urines, suivant la méthode indiquée dans la première partie. Nous avons voulu l'appliquer au sérum dans les ictères par rétention : là il n'a donné malheureusement aucun résultat ; les acides ou sels biliaires sont à l'état de trop grande

dilution dans le sérum ou bien ils sont dissociés en leurs éléments de constitution (d'après les recherches de Hoppe-Seyler, les produits de dédoublement, taurine et glycocolle seraient absorbés dans l'intestin grêle).

Ce procédé nous a permis de dissocier dans les urines les pigments des acides biliaires, comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

On conçoit la difficulté qu'il y a à se rendre compte par l'expérience de l'*origine* des acides biliaires.

Peut-on, comme pour les pigments biliaires, assister dans certaines conditions *in vitro* ou *in loco* dans l'organisme à la formation des sels ou acides biliaires ?

On a d'abord démontré, comme pour les pigments, que le foie n'était pas uniquement l'organe d'excrétion des sels biliaires : Muller, Kunde, Moleschott, en extirpant des foies de grenouille, ont vu que les sels biliaires n'augmentaient pas dans le sang.

Le sang des vaisseaux afférents du foie ne contient pas de sels biliaires. Köbner, Minkowski et Naunyn ont, en liant le cholédoque de grenouilles ou d'oiseaux, retrouvé les sels biliaires dans le sérum.

Les sels biliaires semblent être donc bien des *produits de sécrétion* de la cellule hépatique ; comme le sang qui arrive au foie ne contient pas d'éléments spéciaux qui pourraient être l'origine des acides biliaires, on est conduit d'expliquer leur *mode de formation* par deux sortes de processus :

Hoppe Seyler, Bidder et Schmidt, Wertheimer ont montré par de nombreuses expériences que le glycocolle et la taurine étaient absorbés au niveau de l'intestin grêle ; l'acide cholalique lui ne serait absorbé plus bas que dans la proportion de

7/8 ; il se ferait une sorte de synthèse au niveau du foie entre l'acide cholalique d'une part et la taurine ou le glycocolle de l'autre ; la bile excrétée contient les sels biliaires qui sont ces produits de synthèse. L'expérience de Wertheimer est très concluante : la bile de chien ne contient pas de glycocholate ; si on fait ingérer à un chien du glycocolle, on voit apparaître dans sa bile des glycocholates.

L'acide cholalique est détruit en partie : il se formera au niveau du foie, comme le fait supposer l'expérience suivante : par action d'extrait de foie sur le glycogène en présence du sang, on produit de l'acide cholalique, noyau commun aux deux sels biliaires, mais difficilement les sels biliaires vrais.

Il faut pour cela au foie des matériaux qui lui permettent de fabriquer la taurine et le glycocolle. Car, à la suite de fistule biliaire, si la quantité de sels biliaires de la bile a diminué, il s'en forme cependant toujours. Cela s'explique par le deuxième processus de formation des acides biliaires au niveau du foie : le glycocolle et la taurine apportés par la voie portale de l'intestin ne sont pas suffisants normalement pour former les sels biliaires, en tout cas au cours d'une fistule. Il faut que la synthèse des sels biliaires soit précédée d'une décomposition de certains produits qui donnent de l'acide cholalique d'une part, de la taurine et du glycocolle d'autre part.

Les expériences de Klein et Hoffmann, les plus récentes de Carracido fournissent quelques données assez intéressantes à ce sujet. Les matériaux qui proviennent de la destruction des globules rouges sont surtout l'hémoglobine, la cholestérine.

L'hémoglobine en se dédoublant donne l'hématine et la protéine ; l'hématine, par transformations successives, donne l'hématoïdine et la bilirubine, la protéine par dégradations

successives donnerait du glycocolle qui est un des produits ultimes de digestion des albuminoïdes, et de la taurine qui est aussi un acide amidé, mais sulfuré.

Pour expliquer la formation de l'acide cholalique on s'est appuyé sur sa similitude avec l'acide oxycholalique provenant de l'oxydation de la cholestérine. Carracido a pu faire un mélange de glycocolle et de cholestérine dans l'eau salée physiologique, le faire passer par circulation artificielle à travers un foie de chien, et obtenir la formation de glycocholates.

Klein et Hoffmann ont montré que ces deux transformations s'effectuent en présence du glycogène ou d'hydrates de carbone ; l'hémoglobine à elle seule, en présence d'extrait hépatique, ne peut donner lieu à la formation d'acides biliaires ; ce fait montre la complexité des phénomènes de synthèse des sels biliaires.

### § 3. — Cholestérine.

Après les acides et les pigments l'élément important est la *cholestérine,* il y en a 0,2 à 0,6 0/0 dans la bile. Pour Flint et Muller la cholestérine proviendrait de la destruction du tissu nerveux où elle est en très grande abondance. La cholestérine existe dans le sang, mais ses réactions sont assez difficiles à mettre en évidence.

Pour Thomas, la cholestérine ne serait pas formée au niveau du foie, mais seulement des voies biliaires, de la vésicule en particulier, ce qui expliquerait sa présence dans les calculs biliaires.

Dernièrement MM. Chauffard et Laroche ont montré le rôle de la cholestérinémie dans la pathogénie du xanthélasma.

**Conclusion**. — On voit donc, d'après ce court résumé de l'origine des parties importantes de la bile, que, si des pigments biliaires peuvent à la rigueur, dans des circonstances exceptionnelles, se produire en dehors du foie, il n'en est pas de même des acides biliaires dont il est absolument impossible de démontrer la formation sans la participation du foie.

Analysons par quels procédés ou dans quelles conditions pathologiques ces éléments peuvent passer dans le sang et l'urine pour donner naissance aux différentes sortes de choluries.

## CHAPITRE II

## ÉTUDE DE LA TENSION SUPERFICIELLE DE L'URINE AU COURS DES DIFFÉRENTS ICTÈRES EXPÉRIMENTAUX OU CLINIQUES

### § 1. — Ictère cholurique complet.

Le type des *ictères hépatogènes est l'ictère par rétention* ; il est réalisé par l'obstruction du cholédoque ; expérimentalement, on doit le créer par la *ligature*.

Comme chez le chien, la lumière canaliculaire se perméabilise très facilement, on a recommandé de faire une double ligature du cholédoque, avec résection entre les deux nœuds. Malgré cette précaution, l'opération provoque très difficilement de l'ictère, et cependant, à l'autopsie de l'animal, on constate une surdilatation des voies biliaires, avec lésions hépatiques de rétention, faits qui indiquent que la ligature a été bien faite.

Comme nous n'avons pu réussir plusieurs fois à provoquer de l'ictère cholurique par ce procédé, nous nous sommes adressés à des malades atteints d'obstruction du cholédoque, soit par néoplasme compresseur, soit par calcul, soit par ictère catarrhal ; dans tous ces cas, nous avons observé les faits suivants :

Présence dans les urines de pigments biliaires vrais décelables par les différents procédés (Gmelin et Grimbert), abaisse-

ment notable de la tension superficielle au-dessous de 900, oscillant entre 790 et 900 suivant les cas, réaction de Hay positive en général.

Ce double résultat indique ce que nous pourrons appeler une *cholurie complète*, c'est-à-dire présence à la fois de pigments et de sels biliaires.

Il nous a paru intéressant, dans ces cas de cholurie, d'étudier le rôle relatif des pigments et des sels suivant les différents ictères et suivant les périodes dans l'évolution de ces ictères.

Les cas les plus frappants à ce point de vue sont les ictères

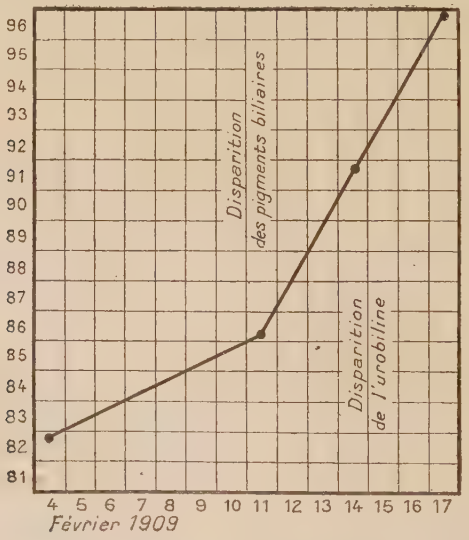



Fig. 2. — Évolution de la tension superficielle urinaire au cours d'un ictère catarrhal.

catarrhaux et calculeux dans lesquels on assiste à la disparition et à la réapparition des pigments biliaires dans les urines ; quelle courbe suit l'évolution des acides biliaires, comparativement à celle des pigments ?

Nous avons trouvé des faits d'accord avec ceux décrits par Baelde et Lavraud, et par M. Albert Robin :

Les pigments biliaires accompagnent toujours les acides au début de l'ictère, et disparaissent avant les acides.

Dans deux cas d'ictère catarrhal, nous avons suivi l'évolution parallèle des pigments vrais, de l'urobiline et des acides (une urine à tension superficielle inférieure ou égale à 90 est supposée contenir des sels biliaires),et constaté les phénomènes suivants :

Les pigments biliaires vrais disparaissent à un moment

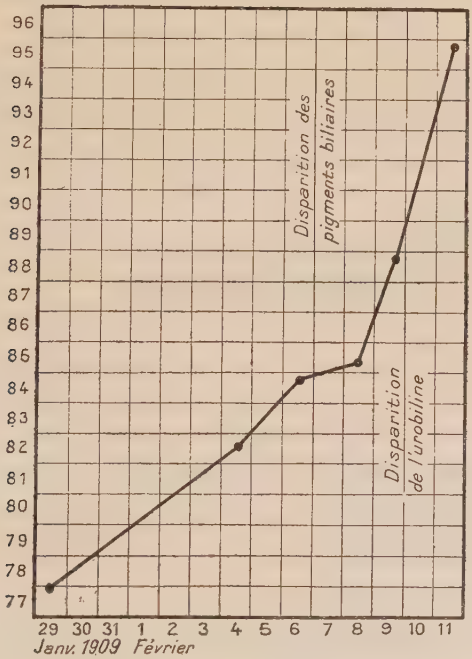



Fig. 3. — Évolution de la tension superficielle urinaire au cours d'un ictère catarrhal.

donné ; la tension superficielle est alors aux environs de 840 ;

la courbe qui la représente continue à s'élever assez lentement ; il subsiste dans l'urine des sels biliaires et de l'urobiline. Celle-ci disparaît à un moment donné et, presque aussitôt, la courbe de la tension superficielle s'élève brusquement, atteint 910, et les sels biliaires disparaissent de l'urine (*Voir les fig.* 2 *et* 3).

Nous n'avons pu suivre cette courbe au cours d'assez nombreux ictères par obstruction pour pouvoir donner une loi absolue et pour savoir si la quantité des sels biliaires dans l'urine augmente ou diminue jusqu'à la période ultime.

L'ictère cholurique complet est avant tout un ictère par rétention.

Cependant, en clinique, et expérimentalement dans certains cas, les toxiques de la cellule hépatique, comme le phosphore, provoquent aussi un ictère cholurique complet.

Ceux qui agissent à la fois sur la cellule hépatique et sur les globules rouges (toluylène diamine) le causent encore plus facilement dans le domaine expérimental.

### § 2. — Ictère cholurique pigmentaire.

Après avoir ainsi pu obtenir un type d'ictère cholurique complet, nous avons essayé de provoquer en clinique un ictère cholurique pigmentaire, c'est-à-dire le passage des *pigments biliaires seuls* dans l'urine.

Il s'agissait :

1° De créer un ictère, sans sels biliaires dénotant l'intervention du foie.

2° De vérifier si les ictères hémolytiques en clinique sont ou peuvent être choluriques pigmentaires, tout au moins si les

urines dans les ictères hémolytiques sont bien dépourvues de sels biliaires.

Cette cholurie pigmentaire avec absence d'acides biliaires serait-elle pathognomonique et caractéristique de l'origine sanguine de l'ictère ?

Avec les méthodes qu'on employait autrefois pour démontrer la présence de ceux-ci, elle pouvait souvent passer inaperçue et les faits recueillis dans la littérature à ce sujet son les plus contradictoires (Stadelmann).

Comme nous l'avons démontré, le procédé de la tension superficielle est plus précis et permet de classer assez bien certains faits expérimentaux : du moment qu'une urine a une tension superficielle inférieure à 90, après y avoir démontré l'absence de peptone et de toxique exogène éliminé par la voie urinaire, on peut affirmer qu'elle contient des sels biliaires.

Nous avons repris les expériences commencées par MM. Lesné et Ravaut, qui ont injecté des substances hémolysantes pour créer des ictères expérimentaux.

Nous avons commencé par le procédé le plus simple, celui de l'injection intraveineuse d'*eau distillée*. Suivant la dose injectée et la vitesse avec laquelle on injecte, on produit des phénomènes différents du côté des urines.

En injectant environ 10 centimètres cubes d'eau par kilo d'animal, et à une vitesse de 2 centimètres cubes par minute, nous avons provoqué le passage des pigments biliaires vrais seuls dans les urines, sans aucun abaissement de la tension superficielle de celle-ci. L'urobilinurie qui, suivant MM. Lesné et Ravaut, précéderait et suivrait l'élimination des pigments vrais, n'a pu être constatée d'une façon constante : elle semble être un phénomène irrégulier.

Cet ictère cholurique pigmentaire durait 3 ou 4 jours sans que l'animal présentât le moindre signe d'intoxication ou de malaise après le jour de l'injection (1).

Si on augmente la dose et qu'on injecte par exemple 20 centimètres cubes d'eau par kilo d'animal dans le même temps, on provoque, au bout de quelques heures, de l'hémoglobinurie sans cholurie, mais dès le lendemain cette hémoglobinurie (2) est remplacée par une cholurie pigmentaire, moins accentuée que dans le premier cas (la réaction de Grimbert seule est positive), avec urobilinurie légère et courte, sans jamais d'acides biliaires. Au bout de 3 jours, la cholurie, elle aussi,a disparu.

Mais l'eau distillée est un moyen relativement imparfait pour créer un ictère purement hématogène. Elle agit en effet sur tous les organes, en particulier sur la cellule hépatique, si bien que les phénomènes qui surviennent peuvent être aussi d'origine hépatique.

La toluylène-diamine est considérée comme l'agent hémolysant par excellence, mais elle agit aussi sur la cellule hépatique (Fiessinger) : aussi nous paraît-il préférable de reproduire expérimentalement ce qui probablement se passe au cours des ictères hémolytiques, par la mise en liberté de l'hémoglobine.

Il suffit, pour cela, d'injecter de l'hémoglobine en solution isotonique. Deux moyens sont à notre disposition ;

Injection intra-veineuse de l'hémoglobine de l'animal en expérience ou d'un individu de la même espèce. Il suffira de

(1) L'existence de cette cholurie pigmentaire par injection d'eau distillée avait été démentie autrefois par Tarchanow qui expérimentait sur les chiens munis de fistule biliaire.

(2) Cette hémoglobinurie n'était pas accompagnée d'abaissement de la tension superficielle ; nous ne pouvons ici en donner la raison.

défibriner le sang recueilli, le centrifuger, laver les globules rouges au sérum physiologique, puis les laquer dans l'eau distillée, en isotonisant ensuite le mélange par dissolution de chlorure de sodium en quantité voulue. Par ce procédé, nous avons remarqué qu'il est plus facile, en général, de provoquer de l'hémoglobinurie que de la cholurie.

Au contraire, en injectant de l'hémoglobine d'une autre espèce animale (injection d'hémoglobine pure ou impure de cheval) en solution physiologique, on provoque presque toujours de la cholurie.

En injectant à un chien 1 gramme d'hémoglobine Poulenc pure ou impure (hémoglobine de cheval) par 5 kilos d'animal, dissous au 1/20 dans une solution de chlorure de sodium à 8 0/00, il se produit dès le lendemain une cholurie pigmentaire pure, assez intense, décelable par la réaction de Gmelin, et aucun abaissement de la tension superficielle (Hay ou compte-gouttes) ; il n'y a donc pas d'acides biliaires. On pourrait objecter que la solution de chlorure de sodium en provoquant une diurèse abondante par elle-même pourrait diluer les sels biliaires, au point qu'ils ne soient plus décelables par la réaction de la tension superficielle. L'expérience témoin consiste à diluer des urines contenant des sels biliaires dans des solutions de chlorure de sodium à 8 0/00. Nous avons vu qu'il fallait, en général, faire une dilution de 1/8 pour que la tension superficielle s'élevât au-dessus de 950.

L'urobilinurie faisait défaut en général.

Cet ictère cholurique pigmentaire, hémoglobinique, durait une douzaine de jours, sans jamais amener de coloration jaune des sclérotiques, et était très bien supporté par les chiens.

Il reste à nous demander si la cholurie pigmentaire existe

dans les ictères dits « hémolytiques » décrits en cliniqne : ici les sels biliaires semblent manquer en général, d'après les observations de M. Widal et ses élèves (la réaction de Hay y est négative) ; mais les pigments biliaires vrais y manquent aussi et il n'y a que de l'urobilinurie. A côté de cela, il y a de la cholémie et une coloration subictérique de la peau.

Il existe donc une certaine discordance entre les faits cliniques et les faits expérimentaux, ce qui montre bien que l'ictère hémolytique ne peut probablement pas se ramener à une simple dissolution de l'hémoglobine dans le sérum et à sa transformation *in situ* en pigment biliaire.

### § 3. — Cholurie sans pigments.

Si nous passons maintenant à une troisième catégorie de *choluries*, provoquées par les injections de toxiques de la cellule hépatique, nous verrons encore que les phénomènes sont assez compliqués.

Parmi les toxiques, le phosphore semble avoir une électivité spéciale pour la cellule hépatique, son rôle hémolysant étant relativement peu important. Nous avons employé l'huile phosphorée au 1/100 en injection intra-musculaire.

Nous avons recherché son action sur les phénomènes ictériques, sur le plus net d'entre eux chez les chiens, la cholurie.

Ici, nous avons observé deux sortes de faits intéressants :

1° La dose de 3 milligrammes de phosphore par kilogramme, *chez un animal sain*, ne suffit pas pour provoquer un ictère cholurique quelconque ou de l'urobilinurie.

Une dose de 12 à 15 milligrammes de phosphore par kilogramme ne crée pas non plus d'ictère d'aucune sorte.

A une dose plus forte, les urines présentent un abaissement de tension superficielle prononcé à 875/1000 ; abaissement qui est dû nécessairement à la *présence de sels biliaires* (la peptonurie ayant été démontrée absente ainsi du reste que la cholurie pigmentaire et l'urobilinurie).

Cette « cholurie de sels » pour ainsi dire, isolée de la cholurie pigmentaire, s'accompagne de phénomènes d'intoxication très graves en général et la mort survient.

2° La dose de 3 milligrammes par kilogramme, insuffisante chez un animal sain, devient au contraire suffisante dans certaines conditions pour amener un ictère cholurique complet.

Un chien ayant subi une injection intraveineuse d'hémoglobine et ayant déjà guéri depuis 5 ou 6 jours de sa cholurie pigmentaire, reçoit la même dose de phosphore, et,dès le lendemain, il a un ictère cholurique complet, mais toujours sans coloration des sclérotiques.

Si on lui injecte une dose plus forte (12 milligr. par kilog.), on voit l'urine présenter un abaissement de tension superficielle prononcé, sans cholurie pigmentaire, mais avec urobilinurie précédant de peu de temps la mort.

Le phosphore produirait ainsi, à dose faible, l'ictère, tel qu'on le voit en clinique (cholurie complète) ; mais il faut, pour cela, certaines conditions, qui ne sont pas appréciables à l'extérieur de l'organisme. Nous verrons que ces conditions sont réalisées par l'état de la cellule hépatique, état qui subsiste encore longtemps après la disparition de l'ictère cholurique hémoglobinique.

Pourquoi, en clinique humaine, le phosphore crée-t-il en général un ictère cholurique, peut-être total, mais, en tous cas,

pigmentaire ? C'est là une question à laquelle il ne nous est pas encore possible de répondre.

Cependant, on peut supposer que chez l'homme il agit à la fois sur les globules rouges et sur la cellule hépatique : comme la toluylène-diamine qui, chez le chien, donne un ictère cholurique complet.

Nous avons voulu chercher les *cas cliniques* dans lesquels il y avait manifestement abaissement de la *tension superficielle des urines sans pigments biliaires vrais.*

Ayant éliminé, ainsi que nous l'avons dit, comme cause la

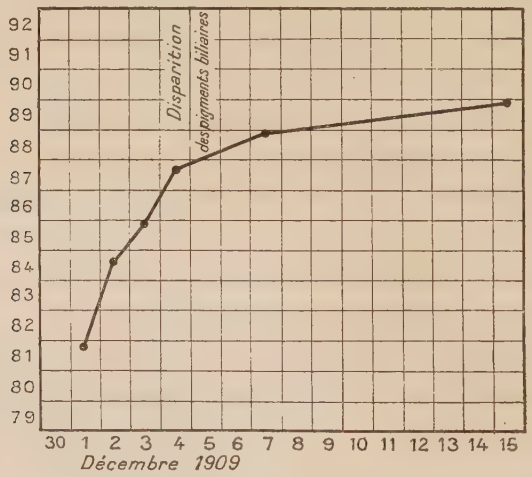



Fig. 4. — Évolution de la tension superficielle urinaire au cours d'un ictère dû à une tuberculose du foie.

peptonurie, nous avons vu que cet abaissement se produisait très souvent, associé à l'urobilinurie.

1° Dans plusieurs cas de *cirrhose atrophique ou hypertro-*

*phique* alcoolique ayant subi ou non des crises d'ictère cholurique complet ou pigmentaire.

2° Nous l'avons observé au cours d'une tuberculose aiguë granulique ayant débuté par des accidents d'ictère vrai (cholurie complète) avec gros fois douloureux. Peu à peu, les pigments disparurent des urines, les acides biliaires restèrent seuls associés à l'urobiline ; la tension superficielle des urines resta basse jusqu'à la mort.

La présence de sels biliaires seuls dans l'urine indique donc, *en général*, une lésion de la cellule hépatique ; on comprendrait bien la concomitance d'urobilinurie, si on faisait aussi de celle-ci un signe de lésion de la cellule hépatique.

3° Mais, cette présence de sels biliaires dans l'urine n'est pas un phénomène isolé dans le temps. On peut l'observer, comme nous l'avons vu, à la fin d'un ictère cholurique complet par rétention ; elle n'a plus alors la même valeur : elle signifie, ou bien que les acides biliaires continuent à passer dans le sang plus longtemps que les pigments, ou bien qu'ils sont éliminés plus difficilement ; ils existent aussi avec l'urobilinurie. Normalement, dans ces cas, cette « cholurie apigmentaire » ne subsiste que très peu de temps après la disparition du pigment des urines (la peau est encore teintée et subictérique) ; si elle subsiste plus de 2 ou 3 jours, c'est que l'ictère complet qui existait auparavant était dû à une lésion ou une destruction de la cellule hépatique.

Nous faisons cette hypothèse, uniquement par analogie avec ce qui se passe pour le phosphore, destructeur et agent de dégénérescence hépatique par excellence ; les causes étant toujours plus complexes en clinique.

**Conclusion.** — La cholurie est un phénomène relativement grossier, mais qui traduit d'une façon commode le passage des divers éléments de la bile dans le sang. Chez le chien, cette cholurie peut exister sans coloration des muqueuses ou de la conjonctive.

Le symptôme ictère proprement dit, c'est-à-dire la coloration de la peau, des muqueuses et conjonctives, a une grosse importance en clinique, puisque c'est un phénomène qui attire l'attention ; expérimentalement il peut ne pas exister alors qu'il y a de la cholémie et de la cholurie.

Comme les réactions des sels biliaires dans le sérum sont sujettes à de nombreuses erreurs, c'est dans les urines qu'on peut chercher à dissocier les deux éléments importants de la bile en circulation dans le sang : les pigments et les sels.

Il y a trois sortes de chloruries :

1° *Les choluries complètes*, correspondant cliniquement aux ictères dits par rétention, difficiles à reproduire par ligature du cholédoque.

2° *Les choluries pigmentaires* correspondant aux ictères hémolytiques expérimentaux ; en clinique, il est probable que, dans les ictères hémolytiques, il y a cholémie pigmentaire, sans passage de sels biliaires.

3° *Les choluries apigmentaires* dont l'existence n'a pu être démontrée en clinique qu'au cours des cirrhoses hépatiques, mais paraît bien certaine au cours des intoxications expérimentales du foie.

On voit par ces expériences que la coloration de la peau ou des sclérotiques est un phénomène très irrégulier.

La cholurie traduit d'une façon plus commode, le passage des divers éléments de la bile dans le sang.

La cholurie pigmentaire pure, sans sels biliaires, au cours de l'ictère hémoglobinique, pourrait être prise comme argument contre la participation du foie.

Nous allons voir qu'il n'en est rien en étudiant maintenant les transformations subies par la sécrétion biliaire sous l'influence des divers agents ictérogènes expérimentaux.

## CHAPITRE III

## LA SÉCRÉTION BILIAIRE CHEZ L'HOMME ET LES ANIMAUX D'EXPÉRIENCE

### § 1. — La sécrétion biliaire normale.

L'étude de la bile recueillie par fistule biliaire chez le chien ou chez l'homme ne peut être qu'imparfaite : d'une part, rien que le fait de dériver la bile de l'intestin et d'empêcher sa réabsorption par lui entraîne des changements au point de vue qualitatif et quantitatif ; d'autre part,le chien opéré reste rarement dans un état normal et l'homme atteint de fistule biliaire a été atteint d'une affection hépatique ou canaliculaire qui a nécessité l'intervention. Néanmoins, comme la sécrétion de la bile subit d'importants changements sous l'influence des divers agents d'ictère, il nous semble utile de dire un mot des variations de la sécrétion biliaire chez le chien normal.

D'après M. le prof. Dastre, la sécrétion serait de 0 cc. 4 par heure et par kilo d'animal.Les oscillations de sécrétion aux différents moments de la journée seraient très peu importantes ; il y aurait deux légers maximums : l'un à 9 heures du matin (14 heures après le repas), l'autre à 11 heures du soir (11 heures après le repas), les minima aux heures des repas (11 h. 1/2 du matin et 6 heures du soir). Les maxima correspondraient peut-être à fin de l'absorption des produits digérés.

Le dernier auteur qui ait étudié la sécrétion biliaire chez l'homme au point de vue quantitatif, est Galli. Il arrive à la conclusion que les quantités de bile sécrétée varient d'une façon très irrégulière, et que les causes de ces variations sont le plus souvent impossibles à retrouver.

Mais, chez le chien normal, on a pu, dans une certaine mesure, trouver l'influence des différents genres d'aliments sur la sécrétion biliaire au point de vue quantitatif et qualitatif, et cela, grâce aux recherches de Goodmann sur des chiens munis de fistules biliaires.

Il essaya l'influence des peptones, de l'albumine de blanc d'œuf, des hydrates de carbone, des globules rouges, de la bile pris en ingestion sur la sécrétion des différents éléments de la bile et sur la quantité de bile sécrétée.

Parmi les produits essayés, ce sont surtout les acides biliaires qui provoquent une augmentation de la quantité de bile. La quantité d'acides biliaires augmente proportionnellement à la quantité totale de bile liquide sécrétée, ce qui indique que la sécrétion de l'eau de la bile et celle des sels biliaires ne sont pas régies par les mêmes conditions.

Au contraire, la cholestérine qui est influencée de la même façon que les acides biliaires, n'augmente pas quand le volume de bile augmente. D'autre part, l'ingestion de substance cérébrale augmente la quantité de cholestérine sécrétée, mais non celle des acides biliaires.

### § 2. — Influence des différents agents ictérogènes sur la sécrétion biliaire obtenue par fistule.

Ayant vu quelles sont les différentes conditions physiologiques qui influent sur la sécrétion biliaire, nous allons examiner successivement l'action des divers agents provocateurs d'ictère sur cette sécrétion biliaire.

Nous étudierons d'abord l'action de l'eau distillée, puis des substances physiologiques (pigments biliaires, acides biliaires, hémoglobine), puis des substances (toxiques toluylène diamine, phosphore, hydrogène arsenié).

Vossius, Tarchanow, Stadelmann étudièrent les variations de composition de la bile obtenue par fistule biliaire à la suite des injections ou ingestions de ces différents corps. La sécrétion biliaire ainsi obtenue, comme nous l'avons dit, n'est pas semblable à celle qu'on obtiendrait directement dans l'organisme, les conditions de vie étant normales : Wertheimer et Schiff ont démontré l'existence d'une circulation entéro-hépatique, au moins pour les acides biliaires ; pour les pigments la question est plus compliquée à cause de la transformation que subissent les pigments biliaires dans l'intestin. Par la fistule, on diminue la quantité de sels biliaires sécrétés normalement.

L'opération, quoique facile, éprouve toujours l'animal, surtout s'il y a eu infection péritonéale, et les quantités de bile sécrétée ne sont plus les mêmes que sur l'animal normal, les changements qu'on observe pourraient être mis sur le compte des injections, alors qu'en réalité elles sont causées par l'infection.

Mais les résultats expérimentaux concordent et ont une assez grande importance pour qu'il soit nécessaire de les résumer ici.

L'*eau distillée* a été injectée par Tarchanow à des chiens munis de fistule biliaire à la dose de 200 centimètres cubes (1) ; par des méthodes colorimétriques, il constata une augmentation de la quantité de la bile excrétée, une augmentation des pigments biliaires, au contraire une diminution de la quantité de substances solubles dans l'alcool, c'est-à-dire des sels biliaires et de la cholestérine. Comme les chiens ainsi opérés n'avaient jamais d'ictère cholurique, Tarchanow en avait conclu que *toute l'hémoglobine*, sortie des globules rouges par injection d'eau distillée, était retenue par le foie, transformée en pigments biliaires et évacuée entièrement par la bile. Or, cet auteur vit plus tard qu'il n'en était rien du tout et que chez l'animal normal (sans fistule), l'injection d'eau distillée amenait de l'hémoglobinurie à fortes doses et de la cholurie à doses moins fortes.

Vossius, après avoir repris ces expériences, émit des conclusions contraires.

Stadelmann, en tenant compte des conditions de nourriture, en faisant des dosages de bilirubine au spectroscope, revint à l'idée de Tarchanow. Mais l'eau distillée est un toxique cellulaire par elle-même, aussi vaut-il mieux injecter de l'*hémoglobine en solution isotonique*, puisqu'on cherche avant tout l'influence de l'hémoglobine sur la sécrétion biliaire.

Stadelmann fit à des chiens de très nombreuses injections intraveineuses d'*hémoglobine* de cheval ; il provoquait ainsi

(1) Tarchanow ne donne pas le poids des animaux.

de l'hémoglobinurie ou de la cholurie, malgré l'ouverture des voies biliaires à la peau. L'injection était faite très lentement (20 gr. d'hémoglobine dans 150 cc. d'eau en 10 h.) :

Deux heures après le début,il y a augmentation de pigments biliaires, mais diminution de la quantité de bile excrétée ; cette augmentation de pigments coïncidant avec cette diminution de la quantité dure environ 10 heures; en même temps la bile devient foncée, épaisse, très dense et visqueuse, s'écoulant difficilement ; les sels biliaires diminuent. Ces 10 heures écoulées, la sécrétion biliaire se met à remonter ; la quantité de pigments biliaires reste stationnaire, tandis que la quantité de bile sécrétée reste élevée 34 heures environ ; pendant ce temps les sels biliaires augmentent de nouveau et sont plus abondants qu'avant l'expérience.

Ces expériences furent reprises avec de l'hémoglobine de cheval dissoute au 1/20 dans une solution chlorurée sodique à 6/1000 et Stadelman constata les faits suivants :

Il n'y d'effet sur la sécrétion biliaire que 3 ou 4 heures après l'injection intra-veineuse ou 2 heures après l'injection sous-cutanée. Pendant 24 heures, il y a augmentation de bilirubine et diminution de la quantité de bile sécrétée : celle-ci prend un aspect noirâtre, visqueux et s'écoule très difficilement ; la quantité de sels biliaires diminuée pendant ces 24 heures, se met ensuite à augmenter et à dépasser la dose normale, alors que la bilirubine est revenne à son taux relatif.

Les injections de bilirubine agissent dans le même sens, mais la sécrétion biliaire est plus vite modifiée (en une heure).

L'injection de *sels biliaires* amène aussi une augmentation des pigments biliaires sécrétés, non pas par transformation

des sels en pigments (Frerichs, Staedler), mais, comme l'a montré Kuhne, le premier, par destruction des globules rouges, mise en liberté de l'hémoglobine qui donne naissance au pigment biliaire. Wertheimer et Lepage, Stadelmann ont montré qu'il y a dans ce cas en même temps augmentation des sels biliaires, qui semblent ainsi éliminés par la bile. Il semble que ce soit le seul cas où les deux éléments de la bile augmentent en même temps.

Il n'en est pas de même en général, comme nous venons de le voir : il semblerait donc que la *cellule hépatique, occupée à former des pigments biliaires, voit son pouvoir de formation des sels biliaires diminuer* (1).

Quelle est, d'après Stadelmann l'influence sur la sécrétion biliaire de certaines substances toxiques, les unes surtout hémolysantes comme la toluylène-diamine, l'hydrogène arsénié ; les autres surtout hépatolytiques comme le phosphore.

Après l'injection de un gramme de *toluylène diamine*, il y a plusieurs stades dans les transformations subies par la sécrétion biliaire.

1° Il y a un premier stade survenant deux heures après, durant 12 heures, caractérisé par une augmentation de la quantité de bile et des pigments biliaires, une diminution des sels biliaires.

2° Dans le deuxième stade qui dure 70 heures, il s'écoule très peu de bile, le liquide excrété est trouble, incolore, muqueux, il semble être un produit de sécrétion de la vésicule biliaire et des gros canaux.

(1) Comme nous l'avons dit, il y a une cause d'erreur : c'est que les sels biliaires semblent toujours diminuer dans une bile qui est déviée à l'extérieur.

3° Le troisième stade se produit comme dans le cas d'injection de phosphore.

Après l'injection de *phosphore*, la sécrétion biliaire passe par trois phases :

1° 10 heures après, augmentation de la quantité de bile et des pigments pendant 24 heures. Puis la bile, les pigments et les acides diminuent peu à peu.

2° La bile devient trouble, incolore et muqueuse.

3° Il y a une augmentation des pigments biliaires ; mais la proportion des acides biliaires reste toujours très basse et ils atteignent leur chiffre normal seulement après 10-11 jours, comme pour la toluylène-diamine. La phase de bile claire apparaît plus vite dans l'intoxication par la toluylène-diamine, mais dure moins longtemps qu'avec le phosphore.

Du reste, pour ces expérimentateurs comme pour nous, l'ictère provoqué par le phosphore se produit moins vite ou en tout cas *d'une façon moins complète* que par la toluylène diamine. C'est que celle-ci agit à la fois sur les globules rouges et la cellule hépatique, c'est-à-dire sur le produit à transformer et le transformateur. On peut, comme nous l'avons dit, augmenter le produit à transformer en injectant une solution d'hémoglobine avant le phosphore, et on produit alors un ictère analogue à celui de la toluylène-diamine.

L'*hydrogène arsénié* influe d'une façon extrêmement intense sur la sécrétion biliaire : la bilirubine est augmentée de 3 1/2, alors que par la toluylène-diamine, seulement de 50 0/0 ; les sels biliaires sont diminués ; la quantité de bile diminuée.

Mais, chose curieuse, sur laquelle Stadelmann a attiré l'attention, d'une part, l'inhalation d'hydrogène arsénié, met en liberté une grosse quantité d'hémoglobine (l'hémoglobinurie

est constante) ; d'autre part, elle crée très difficilement un ictère, l'ictère des tissus est moins intense que par les autres substances ; l'ictère est même supprimé par la fistule biliaire, ce qui n'existe pas pour la toluylène diamine et le phosphore.

L'hydrogène arsénié augmente donc la quantité d'hémoglobine mise en liberté, mais il n'agit probablement pas sur la cellule hépatique, du moins il paralyse l'absorption ou le passage des pigments biliaires dans le sang, par un mécanisme encore inconnu.

Ce fait montre que dans la création de l'ictère, *la dissolution globulaire n'est pas tout*, il faut une certaine *facilité d'absorption* de la cellule hépatique : facilité qu'on peut mettre en évidence par les injections répétées *d'hémoglobine*, qui au contraire semble ne pas exister dans l'intoxication par l'hydrogène arsénié.

Hémoglobine, phosphore, toluylène-diamine, hydrogène arsénié créent donc des ictères par des mécanismes différents :

Par la première substance, on augmente la substance à transformer en pigment ;

Par la seconde il semble qu'on agisse sur le globule rouge, mais surtout sur le foie.

La toluylène-diamine agit d'une façon à peu près égale sur les deux éléments.

L'hydrogène arsénié fournit bien au foie la matière à transformer, mais celui-ci subit une transformation ou reste dans un état qui l'empêche d'accomplir parfaitement son travail.

Tous ces ictères étaient appelés autrefois hématogènes parce qu'ils étaient causés par la mise en liberté de l'hémoglobine dans le plasma ; mais ces recherches sur la sécrétion biliaire montre que les substances qui les provoquent agissent aussi

sur le foie en provoquant de la pléiochromie (augmentation des pigments biliaires), et non de la polycholie, puisque l'eau et les acides biliaires sont diminués au début.

Cette action sur la sécrétion biliaire est-elle susceptible d'expliquer la formation de l'ictère ? Staldelmann le suppose.

Pendant la première phase des sécrétions, la bile est épaissie, visqueuse ; ne s'écoulant que difficilement,elle finirait par boucher les canalicules biliaires. Le liquide pâle, sécrété pendant la deuxième phase, ne serait qu'un produit de sécrétion des voies biliaires, la bile sécrétée par les cellules ne pouvant plus arriver dans la vésicule. La bile subissant cette stase serait absorbée et passerait dans le sang (voie lymphatique ou sanguine directe). Du reste,le summum de l'intensité de l'ictère de la peau et des tissus correspondrait à la deuxième phase (liquide incolore). La troisième phase (bile augmentée au point de vue de la quantité et des pigments) serait causée par le passage dans la bile des pigments retenus dans les tissus au cours de l'ictère ; du reste les pigments semblent augmenter aussi à ce moment dans les urines. C'est en somme une sorte d'élimination pigmentaire par les diverses voies, faisant suite à une véritable accumulation et rétention.

Pour Stadelmann, ces ictères dits autrefois hématogènes seraient donc hépatogènes, et provoqués par le mécanisme de la rétention.

La présence au cours de ces ictères, des acides biliaires dans les urines, était un argument hépatogène pour Stadelmann ; mais pour lui elle était irrégulière et n'avait pas, à son avis, une grande signification, parce que leur quantité est diminuée dans la bile au cours des ictères « hématogènes ».

Or, nous croyons avoir démontré dans le chapitre précédent

que les urines au cours de ces ictères par apport d'hémoglobine ne contiennent pas de sels biliaires.

Un fait reste acquis, c'est la dissociation possible dans la *sécrétion* des pigments biliaires et des acides, au cours de ces différentes injections ; il est d'accord avec les conclusions du chapitre précédent où nous avons montré l'*électivité possible de passage dans le sang* des deux éléments importants de la bile.

Ces faits confirment ceux décrits en clinique par Hanot et M. le professeur Albert Robin, sous le nom d'*acholie pigmentaire*, au cours de laquelle les matières sont décolorées, mais où la bile contient son taux normal de sels biliaires et où les urines contiennent des sels biliaires sans pigments.

**Conclusion.** — D'après tous ces travaux faits sur la sécrétion biliaire, il semble bien que l'hémoglobine injectée directement ou mise en liberté par destruction des globules rouges, modifie la sécrétion biliaire ; ce changement dans la qualité de la sécrétion pourra être la cause du passage de pigments biliaires dans la circulation et les urines ; l'absence d'acides biliaires dans celles-ci ne suffit donc pas pour assurer que le foie ne joue aucun rôle.

L'examen du rôle de la cellule hépatique au cours de ces ictères hémoglobiniques nous confirmera dans cette conclusion.

## CHAPITRE IV

## EXAMEN HISTOLOGIQUE DE FOIES D'ANIMAUX SOUMIS AUX DIFFÉRENTES SORTES D'ICTÈRES

L'examen histologique va-t-il permettre de nous expliquer pourquoi, suivant les formes d'ictères provoqués, nous assistons au passage, tantôt des pigments biliaires seuls dans la circulation et l'urine, tantôt de la bile elle-même (c'est-à-dire des pigments biliaires mélangés à des acides). Saurons-nous, par l'histologie, si la cellule hépatique n'intervient pas dans le premier cas, et si, au contraire dans le second elle a une influence très importante sur le processus.

L'étude chimique de la sécrétion biliaire nous a donné un argument montrant que le foie intervient dans les deux cas.

L'histologie va-t-elle confirmer ce que nous a appris la chimie de la bile, ou au contraire venir fortifier l'opinion qui résulterait des faits expérimentaux d'ictères isolés ou des observations d'ictères hémolytiques ?

### § 1. — Technique.

Nous avons recueilli des morceaux de foie de chien aux différentes périodes d'ictère provoqué, et nous avons pu saisir *in vivo* les différents stades cellulaires correspondant aux stades « cliniques » de l'ictère. Nous nous sommes servi de l'anesthésie par le chloral-morphine en injection intra-péritonéale ;

nous injections un centimètre cube par kilo d'animal de la solution suivante :

| | |
|---|---|
| Hydrate de chloral. . . . . | 3 gr. |
| Chlorhydrate de morphine . . . | 0 gr. 50 |
| Eau distillée. . . . . | 100 cc. |

Ces opérations, faites aseptiquement, sont admirablement bien supportées par les chiens, qui reviennent à la santé tout de suite après l'opération ; nous avons pu ainsi, chez un même chien, recueillir jusqu'à cinq fois des morceaux de foie dans l'intervalle d'un mois ; encore le chien serait-il resté vivant et très bien portant, si nous n'avions augmenté volontairement les doses de phosphore injecté.

Nous employions pour l'incision le procédé en baïonnette de Kehr, qui permet de découvrir une très grande portion de la région hépatique ; après avoir enlevé un morceau de foie, gros comme le doigt, aux ciseaux, nous cautérisions au thermocautère la tranche sanglante. Nous n'avons jamais eu ainsi d'accident d'hémorragie ou d'infection péritonéale.

Nous découpions au rasoir dans le fragment enlevé un petit morceau de 1 à 2 millimètres de côté que nous mettions dans le formol à 10 0/0.

Nous laissions alors la pièce 24 heures, puis nous en faisions l'examen histologique de deux façons différentes.

1° Nous coupions cette pièce à l'état frais pour ainsi dire sur le microtome à congélation ; nous faisions des coupes aussi minces que possible, que nous regardions dans la glycérine entre lame et lamelle, et que nous pouvions conserver ainsi, une fois lutées.

2° Une autre partie du fragment était plongée, au sortir du formol, dans du bichromate de potasse à 10 0/0 pendant

10 jours (chromisation prolongée de Cl. Regaud), puis nous faisions une coloration à l'hématoxyline au fer (procédé de Heidenhain) après mordançage prolongé de 24 à 48 heures à l'alun de fer ammoniacal.

Ces deux procédés se complètent réciproquement ; le premier, qui est ancien, a été peu employé et peut donner des résultats extrêmement intéressants, lorsqu'il s'agit, comme c'est le cas ici, d'observer des couleurs ou des variations de couleurs naturelles, qui seront tout à fait modifiées par des fixateurs ou des colorants ; il nous montrera les surcharges cellulaires en pigment biliaire, en hémoglobine ou en produits intermédiaires.

Le second procédé nous permettra de voir l'état des canalicules biliaires intercellulaires ; or, pendant longtemps, on a voulu faire de la dilatation des canalicules biliaires intercellulaires la seule manifestation histologique de l'ictère par rétention.

C'est à dessein que nous mettons au second plan les lésions de dégénérescence cellulaire, du moins sur fragments pris pour la troisième ou quatrième fois. Car on pourrait nous objecter que les lésions observées dans ce cas seraient dues aux traumatismes répétés et aux infections légères que pourrait subir le foie de ces animaux.

Donc, état de la cellule hépatique au point de vue de son fonctionnement pigmentaire (surcharge en hémoglobine, surcharge en pigments), état du canalicule biliaire, tels sont les deux faits intéressants à rechercher au cours des différents ictères expérimentaux.

Y a-t-il, pour ces deux sortes d'éléments, une lésion particulière ou un aspect histologique particulier, qui corresponde

à chacun des ictères que nous avons provoqué expérimentalement ?

Nous allons voir que le processus intime de l'ictère est encore bien difficile à élucider dans tous ses détails. Les phénomènes dont l'ensemble est décrit par nous en clinique sous le nom d'ictère, sont extrêmement grossiers, et ne traduisent que d'une façon tout éloignée ce qui se passe dans l'intimité de la cellule hépatique. Celle-ci peut déjà avoir subi un grand nombre de transformations physiologiques ou pathologiques, sans que des phénomènes particuliers apparaissent à l'extérieur.

D'autre part, comme nous allons le voir, les phénomènes d'ictère pigmentaire, même très intense peuvent se produire sans que la cellule soit très altérée.

En reprenant des expériences anciennes, il nous a souvent été impossible de provoquer des phénomènes, qui cependant avaient été observés d'une façon banale.

### § 2. — Ligature du cholédoque.

La première, c'est la ligature du cholédoque ; nous l'avons déjà dit, il nous a été impossible de provoquer non seulement la coloration jaune conjonctivale, mais encore de la cholurie, ou de la cholémie. Nous avions du reste la certitude qu'il s'agissait bien du cholédoque, en examinant histologiquement la partie réséquée, et en constatant à l'autopsie de la dilatation des voies biliaires et de la vésicule.

A l'examen histologique, cinq jours après la ligature, nous avons observé les faits suivants comparativement avec le foie sain, grâce à un fragment prélevé au cours de l'opération, avant la ligature :

La *cellule hépatique* contient toujours normalement du pigment biliaire jaune verdâtre, très visible à l'état frais, sans coloration ; sur un fragment du foie provenant du chien ayant subi la ligature du cholédoque, on voit que les cellules situées autour de l'espace porte sont beaucoup plus chargées en pigment qu'avant l'opération ; le noyau semble disparaître au milieu de cette masse.

A l'état frais, les *canalicules biliaires* ne sont normalement visibles que sous la forme de deux lignes parallèles, très rapprochées, pouvant plus ou moins chevaucher l'une sur l'autre ; on ne peut les distinguer par suite qu'en faisant changer le point ; après la ligature, au contraire, ils sont dilatés, forment en certains points de véritables ampoules et sont remplis d'une matière colorante verdâtre qui n'est autre que de la bile, ou du moins du pigment biliaire.

Ces lésions correspondent à celles qu'on observe en clinique au cours des ictères par rétention, et cependant ici l'ictère (cholémie ou cholurie) n'est pas apparu.

*Il peut y avoir dilatation des capillaires biliaires sans existence d'ictère* (cholémie ou cholurie).

### § 2. — Injection d'hémoglobine.

Le plus typique des ictères hémolytiques expérimentaux est, à notre avis, celui provoqué par l'injection intraveineuse d'hémoglobine en solution isotonique.

Trois jours après, alors que le chien est en pleine cholurie pigmentaire, on voit que ses cellules hépatiques ont un aspect tout à fait particulier : dans la zone périportale, elles contiennent, particulièrement au pôle biliaire, de nombreuses

granulations jaune verdâtre ; à l'opposé du pôle biliaire, on voit dans certaines cellules de petites boules de couleur jaune orangé. Cette couleur correspond bien aux intermédiaires entre le rouge de l'hémoglobine et le jaune ou vert des pigments biliaires, Dans la région moyenne et centrale du lobule, l'infiltration par le pigment est beaucoup moins prononcée.

La réaction de Mac Kallum (ferrocyanure dans l'alcool sulfurique) fait voir que l'infiltration ferrique est diffuse, mais prédomine nettement sur des amas arrondis intracellulaires, qui correspondent aux boules orangées vues après coupes fraîches.

Après fixation chromique et coloration au Heidenhain, on voit que les mitochondries sont moins abondantes, plus isolées et transformées en partie, en granulations arrondies.

C'est là un fait qui, ainsi que nous l'avons démontré avec Fiessinger, est en rapport avec l'hyperfonctionnement cellulaire.

*Il n'y a donc pas de dégénérescence cellulaire* appréciable par ces procédés.

Il faut ajouter à ces phénomènes cellulaires un *phénomène nucléaire*, signalé par Grandis, puis par Browicz, Hering et Brandts, démenti depuis. On voit dans plusieurs noyaux des cristaux rectangulaires, fortement sidérophiles, remplaçant les charyosomes qui ne sont plus visibles ; ces cristaux déforment complètement le noyau, l'allongent, lui donnent un aspect ovoïde ; en faisant varier le point, on s'aperçoit que ces cristaux sont bien intra-nucléaires (fig. 5 et 6).

A quoi correspondent ces cristaux ? Il est probable qu'il s'agit d'un dérivé de l'hémoglobine, la méthémoglobine, qui provient de la réduction de l'hémoglobine cellulaire par le for-

mol. Cette méthémoglobine peut exister dans l'hémoglobine préparée et vendue dans le commerce ; et dans ce cas elle

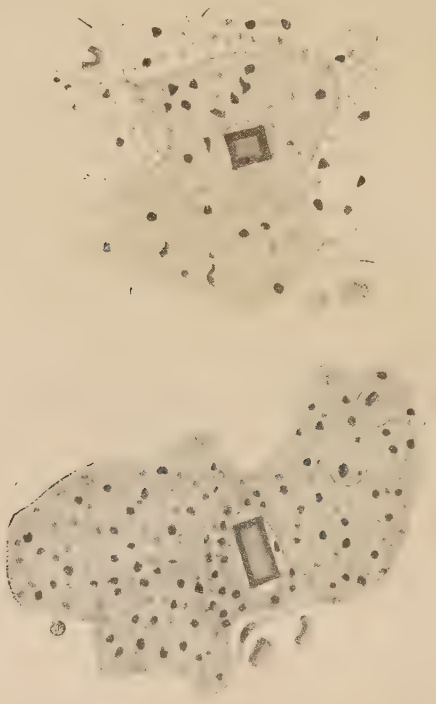


Fig. 5 et 6. — Foie de chien à jeun de 24 heures, pris trois jours après injection d'hémoglobine (Extrait de N. Fiessinger et L. Lyon-Caen, *Journal de Physiol. et Pathol. génér.*, Novembre 1910).
Fixation chromique prolongée.
Coloration hématoxyline au fer Heidenhain.
Objectif immers. Zeiss 1/12, O. c. 6.
Les cellules sont surchargées de granulations sidérophiles.
Les noyaux contiennent des cristaux rectangulaires de méthémoglobine, qui déforment ces noyaux et cachent complètement les nucléoles.

serait absorbée directement par le noyau. Aussi la présence de ces cristaux aura-t-elle une valeur réelle quand on pourra la signaler au cours d'un ictère provoqué par injection de sang

laqué du même animal. Néanmoins l'existence intra-nucléaire d'un cristal dérivé de l'hémoglobine est un fait tout à fait curieux (1).

Les *canalicules* sont légèrement dilatés, avec très peu de varicosités ; ils ont conservé presque partout leurs lignes parallèles.

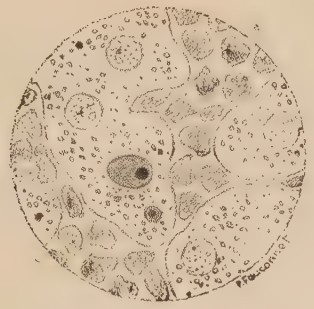


Fig. 7. — Foie de chien à jeun de 24 heures, pris 10 jours après injection d'hémoglobine.

Fixation formol 10 0/0, 24 heures.
Coupe au microtome à congélation. Obj. immers. Zeiss 1/12, Oc. 6.
Pas de coloration.
Capillaires sanguins dilatés avec nombreux globules rouges.
Cellules surchargées de pigments biliaires, contenant des boules rouges d'hémoglobine ; certaines de ces petites masses rouges s'entourent d'un grand cercle vert (les deux situées au-dessous du second noyau du milieu de la figure).

L'ictère cholurique pigmentaire semblerait donc ici pouvoir s'expliquer par ce fait qu'il n'y a pas de vraie lésion cellulaire,

(1) Browicz supposait que l'hémoglobine était absorbée directement par le noyau à l'état dissous ou même sous forme de globule rouge, que ses produits de transformation passaient de là dans les canalicules intracellulaires dont il admettait l'existence. Pour lui ces cristaux existeraient normalement chez le chien au moment de la digestion.

Brandtz signale ces cristaux intranucléaires aussi chez le chien âgé ; ils seraient en rapport dans ces cas avec des intoxications digestives suivies d'hémolyse secondaire.

qu'il y a simplement surcharge et hyperfonctionnement de la cellule.

Mais les lésions ne restent pas à ce stade ; huit jours après, alors que l'ictère cholurique est déjà moins prononcé, que les pigments biliaires ne peuvent être décelés dans les urines que par le procédé de Grimbert, le foie présente des altérations plus marquées.

Il y a alors une dissociation des trabécules hépatiques. Un grand nombre de cellules sont normales, mais contiennent des boules de différentes couleurs : les unes rouges qui sont de l'hémoglobine, d'autres d'une couleur intermédiaire entre celle de l'hémoglobine et celle des pigments biliaires ; enfin d'autres boules rouges qui sont entourées d'un cercle jaunâtre et verdâtre à la périphérie (fig. 7). On assiste donc là *in vivo* à une *transformation intracellulaire de l'hémoglobine en pigment biliaire.*

Par fixation et coloration, on voit que les cellules les plus altérées siègent au centre du lobule : il y a une transformation granuleuse des mitochondies avec perte de la propriété colorante des granules serrés qui en résultent.

Les *capillaires biliaires* sont très dilatés, bosselés, contournés, variqueux, injectés en vert, dans la zone périportale surtout. Certains sont dilatés en ampoule, envoient des prolongements entre les cellules et vont se mettre en communication avec l'espace sous-endothélial des capillaires sanguins (fig. 8 et 9).

Or, nous sommes là en présence de la lésion qui pouvait autrefois être considérée comme la lésion typique de l'ictère par rétention.

Pour Eppinger, Abramow et Samoilovicz, dans l'ictère mé-

canique, les capillaires seraient distendus, pénétreraient entre les cellules et se mettraient en communication avec les espaces sous-endothéliaux lymphatiques péri-vasculaires ; la bile pénétrerait ainsi dans la voie sanguine par l'intermédiaire du réseau

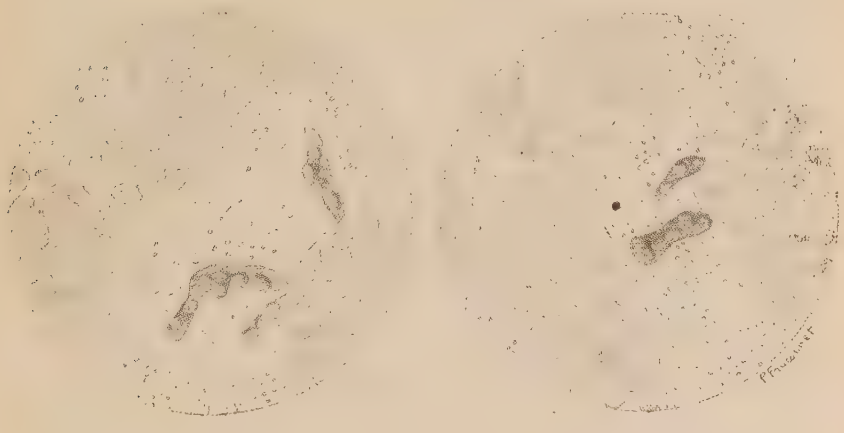


Fig. 8 et 9. — Foie de chien pris 10 jours après injection d'hémoglobine.

Fixation formol 10 0/0, 24 heures.
Coupe microtome à réfrigération.
Sans coloration.
Objectif immers. Zeiss 1/12, Oc. 6.
Ce qui frappe sur cette préparation, c'est la dilatation énorme des capillaires biliaires, colorés en vert, dilatés en ampoule, et envoyant des prolongements intercellulaires ; ils viennent s'ouvrir dans la paroi des capillaires sanguins, dilatés et remplis de globules rouges.
Les cellules sont surchargées de pigments biliaires et contiennent des boules d'hémoglobine ; leurs noyaux sont normaux.

lymphatique ; cela avait été démontré en physiologie par les expériences de Lepage et Wertheimer sur le passage des éléments de la bile par le canal thoracique. Ces dilatations de capillaire pourraient aussi, pour ces auteurs, faire crever les cellules qui sont alors digérées par la bile préformée.

Au contraire Browicz admet que, quelle que soit la cause de l'ictère, il y a hypersécrétion et hyperactivité de la cellule ; il

y aurait, pour lui, dans l'intérieur de la cellule, un système sécréteur partant du noyau et allant se mettre en rapport, d'une part avec le capillaire biliaire (système sécréteur), d'autre part avec le système sanguin (saftsystem) ; la stase biliaire se répercuterait par l'intermédiaire du système sécréteur sur le « saftsystem », et la résorption biliaire se produirait directement par les capillaires sanguins ; ceux-ci seraient directement en rapport par leur endothélium avec la cellule hépatique ; il n'y aurait pas d'espace sous-endothélial et interstitiel.

En réalité, et cette expérience nous le montre, les deux phénomènes (dilatation des capillaires biliaires et sécrétion cellulaire) interviennent à la fois dans l'ictère par rétention et dans l'ictère hémoglobinique.

D'une part, la ligature du cholédoque ne provoque pas uniquement de la dilatation des canalicules biliaires ; il y a des cellules qui subissent la dégénérescence vitreuse, indépendamment de leur compression par les canalicules dilatés. C'est du reste un peu ce que prétendait Jagié ; pour lui, la ligature du cholédoque provoque une sorte de shock des cellules hépatiques laissant passer la bile, et l'élément mécanique serait relativement peu important. Liebermeister, Freyhan, Chauffard sont du même avis. Pour Pick même, un calcul du cholédoque provoquerait une action sur la sécrétion hépatique par voie réflexe, et l'élément mécanique interviendrait très peu.

D'autre part, nous venons de le voir, l'injection d'hémoglobine lèse très peu la cellule hépatique, la surcharge de pigments ; mais, au bout de quelque temps, on voit apparaître cependant, d'abord des dilatations de canalicules biliaires, remplis de ce que les Allemands appellent le thrombus biliaire, puis des communications entre les canalicules biliaires et les espaces lymphatiques périvasculaires.

Pour Stadelmann, ces thrombus biliaires auraient une origine chimique : ils proviendraient de ce que, comme nous l'avons vu, après l'injection d'hémoglobine, la bile s'épaissit, devient plus visqueuse, riche en pigments biliaires ; ayant de la peine à passer dans les canaux, elle se résorbe. Stadelmann en concluait que l'ictère hémolytique, le vrai type des ictères hématogènes, serait un ictère par rétention.

D'après l'examen des pièces histologiques, nous voyons que cette conclusion est prématurée :

1° L'ictère cholurique pigmentaire d'origine hémoglobinique existe avant qu'il y ait dans le foie des lésions de thrombus biliaire et des communications canaliculo-interstitielles ;

2° La ligature du cholédoque produit chez le chien des dilatations des capillaires biliaires très avancées, sans qu'il soit possible de provoquer de la cholurie, ni même de la cholémie.

Il semble donc que la plupart des cas d'ictère soient mixtes :

La dilatation des capillaires biliaires ne suffit pas à elle seule pour amener un ictère (cholémie ou cholurie). *L'apport exagéré d'hémoglobine, qui surcharge les cellules, semble le fait important.*

### § 3. — Injection de toxique de la cellule hépatique.

Nous allons avoir une vérification de cette opinion dans l'action des divers agents toxiques producteurs d'ictère.

Parmi eux, il y en a qui agissent sur le globule rouge, d'autres sur le foie ; mais nous n'en connaissons pas qui agissent uniquement sur le globule rouge sans léser le foie ; la toluylènediamine a une action très marquée sur le foie ; il en est de même des sérums hémolytiques préparés sur un autre animal

injecté de globules rouges de l'animal en expérience (Pearce, N. Fiessinger).

Aussi avons-nous préféré, comme expérience de début, essayer l'action d'un toxique agissant d'une façon élective sur le foie, le phosphore, quittes à essayer plus tard l'action d'autres poisons.

Il nous a paru assez difficile de trouver la dose voulue pour créer un ictère cholurique vrai chez le chien par le phosphore. Cependant, nous avons pu obtenir un ictère, en associant à l'injection hépato-toxique, l'injection d'hémoglobine par l'expérience suivante que nous avons déjà décrite au chapitre II de la deuxième partie.

*Un chien qui avait reçu de l'hémoglobine* en injection depuis longtemps, qui n'avait plus de cholurie pigmentaire, qui conservait encore de l'hémoglobine en voie de transformation dans ses cellules hépatiques, fit un ictère cholurique total avec une dose de un centigramme de phosphore ; un chien témoin de même poids, avec cette même dose, ne fit aucun accident d'intoxication ni d'ictère.

Ce fait nous montre d'une façon évidente que le phosphore provoque un ictère beaucoup plus facilement, quand la cellule est déjà chargée de pigments sanguins et biliaires.

Le *chien témoin* n'a pu faire de cholurie pigmentaire, mais avec une forte dose, il est mort en laissant passer dans ses urines des acides biliaires. L'examen du foie de ce chien peut-il nous permettre de donner une explication de ce fait ? L'absence de passage de pigment biliaire peut seule s'expliquer très bien : les cellules hépatiques semblent contenir moins de pigments biliaires que normalement ; elles ont toutes un aspect vacuolaire de dégénérescence graisseuse avec nécrose atrophique et

dissociation trabéculaire ; les noyaux sont en pycnose, les capillaires biliaires sont très altérés, très difficiles à délimiter.

*Le foie du chien ayant reçu auparavant de l'hémoglobine* et qui fit un ictère cholurique complet, présentait des lésions moins accentuées. Les *cellules* vues sans coloration présentent des pigments biliaires, mais pas d'hémoglobine. Il y a de la

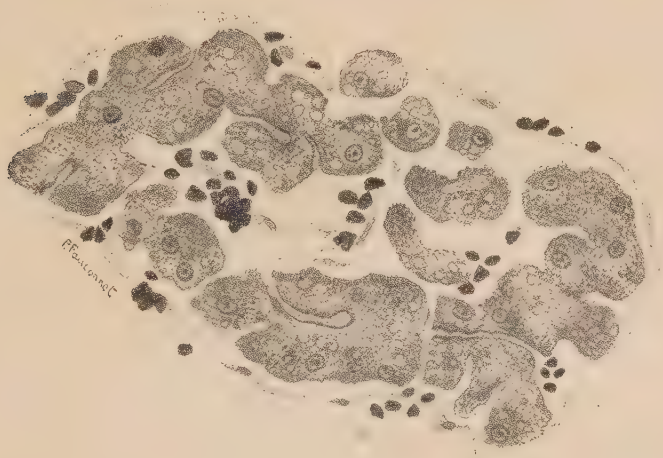


Fig. 10. — Foie du même chien n'ayant plus de cholurie pigmentaire après injection d'hémoglobine, ayant reçu ensuite plusieurs doses successives de phosphore (1 centigr., 4 centigr.).

Fixation chromique prolongée.
Coloration hématoxyline au fer Heidenhain.
Objectif immers. Zeiss 1/12. Oc. 6.
Les espaces clairs correspondent aux capillaires sanguins dilatés, remplis de globules rouges colorés en bleu noir.
Les espaces foncés représentent les cellules ; on y voit des vacuoles représentant une dégénérescence vacuolaire et graisseuse ; les cellules contiennent un noyau pycnotique.
Les canalicules biliaires intercellulaires sont très dilatés ; ils semblent pénétrer dans l'intérieur des cellules, entrant en communication avec les vacuoles graisseuses ; d'autre part, ils entrent en communication avec les espaces sous-endothéliaux.

dégénérescence vacuolaire graisseuse de toutes les cellules, avec pycnose des noyaux. Mais ici, les *canalicules biliaires*

sont très visibles ; ils sont dilatés, bosselés, paraissent en certains endroits se mettre en communication avec les vacuoles cellulaires d'une part, et avec les espaces sous-endothéliaux de l'autre (fig. 10).

Cet état de la cellule hépatique correspond donc à un ictère cholurique complet évoluant vers la cholurie apigmentaire, avec présence d'acides biliaires seuls dans l'urine.

Cette évoltuion peut très bien s'expliquer de la façon suivante :

1° *Dans une première phase*, la cellule, qui était encore chargée de pigments biliaires subit, sous l'influence du phosphore, la dégénérescence vacuolaire graisseuse, et deux sortes d'éléments passent dans le sang par l'intermédiaire des espaces lymphatiques sous-endothéliaux : les pigments biliaires produits de surcharge, et les produits de formation normale des cellules hépatiques, les acides biliaires, associés peut-être aux lipoïdes résultant de la dégénérescence cellulaire : ces produits passent dans la circulation et sont éliminés par l'urine qui voit par eux sa tension superficielle diminuer.

2° *Dans une deuxième phase*, comme il n'y a plus d'apport d'hémoglobine au foie, les acides biliaires seuls ou les produits de destruction cellulaire passent dans la circulation et l'urine.

Cette deuxième phase se produit d'emblée chez le chien témoin dont la cellule hépatique n'a pas été préparée par l'hémoglobine.

La présence d'acides biliaires dans les urines, dépistée par la diminution de la tension superficielle des urines, faisant suite à un ictère cholurique complet expérimental, est à rapprocher de ce que nous avons observé au cours d'une granulie qui évolua vers la mort.

Peut-être les ictères graves qui deviennent incolores sont-ils à rapprocher aussi de ce fait, et s'accompagnent-ils de diminution de la tension superficielle des urines.

Aussi nous paraît-il intéressant de montrer que les lésions hépatiques au cours de l'ictère grave, rappellent celles provoquées par l'intoxication phosphorée :

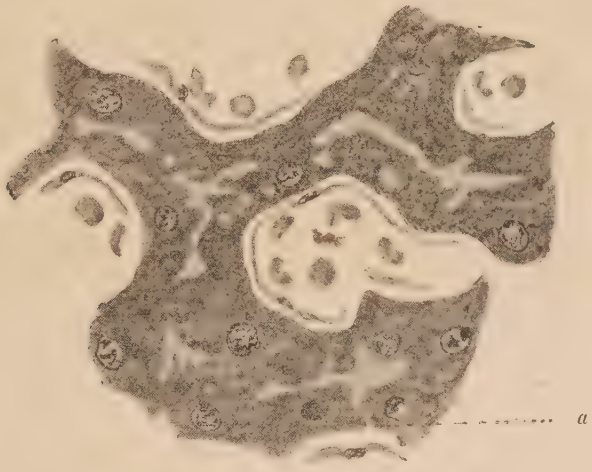



Fig. 11. — Foie d'ictère grave infectieux (Extrait de N. Fiessinger, *Arch. de méd. exp. et d'an. pathol.*, janvier 1910).

Les cellules sont en dégénérescence granulugraisseuse.
On voit à droite un volumineux capillaire sanguin dilaté ; en bas, on voit en *a*, un capillaire biliaire venir s'ouvrir dans l'espace sous-endothélial du capillaire sous-jacent.

La figure 11 représente un foie d'ictère grave, survenu au cours d'une infection générale : il y a une dégénérescence granuleuse atrophique des cellules ; les capillaires sont extrêmement dilatées et viennent par endroits se mettre en communication avec les espaces sous-endothéliaux.

Nous sommes là en présence de dilatations des capillaires biliaires au cours d'un ictère toxique et infectieux, sans qu'il y ait aucune cause réelle de rétention, comme un obstacle sur les voies biliaires.

Chez le chien, nous pouvons voir de même de la *dilatation des capillaires* sans cause de rétention, mais seulement à la suite d'atteinte de la cellule hépatique par un toxique comme le phosphore.

Suivant *l'état de la cellule hépatique*, cette dilatation amènera ou non le passage de pigment biliaire dans la circulation et l'urine. Le phosphore pourra ne provoquer qu'une cholurie apigmentaire provenant de la destruction de la cellule ; mais, si celle-ci est déjà riche en pigments, les acides qui passent dans la circulation seront accompagnés des pigments biliaires.

**Conclusion.** — La *ligature du cholédoque* chez le chien, donne les mêmes lésions cellulaires et canaliculaires que chez l'homme au cours des ictères par rétention ; mais, par suite probablement d'une résistance spéciale de la cellule du chien, la dilatation capillaire et la lésion cellulaire ne sont en général pas assez prononcées pour permettre le passage de la bile dans le sang.

L'*injection d'hémoglobine* provoque de la surcharge hémoglobinique de la cellule avec hyperfonctionnement pigmentaire ; les *pigments biliaires seuls* passent dans la circulation parce qu'ils sont en trop grande quantité pour pouvoir se déverser uniquement dans la bile ; les acides biliaires, dont la sécrétion est diminuée, forment l'élément du fonctionnement normal de la cellule hépatique, et ne passent dans la circulation que s'il y a une lésion plus ou moins prononcée de la cellule. La dilatation qui existe dans ce cas est analogue à celle de l'ictère par rétention.

Au contraire, à la suite d'*injection de toxiques*, il y a manifestement destruction cellulaire, dilatation énorme des canalicules biliaires ; les sels biliaires dont la quantité diminue dans la bile passent dans la circulation ; les pigments ne passent que s'il y a eu avant la destruction, hyperfonctionnement cellulaire et apport exagéré d'hémoglobine qui est l'élément *de travail* de la cellule hépatique.

L'absence de sels biliaires dans une urine n'indique donc pas l'absence d'intervention du foie. La cholurie pigmentaire est synonyme de l'hyperfonctionnement hépatique, quel que soit le mécanisme intervenant encore au niveau du rein.

La cholurie complète indique aussi une action hépatique, mais elle peut être causée aussi bien par un obstacle sur les voies extrahépatiques chez l'homme que par une action toxique.

La cholurie apigmentaire, elle, indique une lésion plus ou moins grave, ou passagère de la cellule hépatique, dont les éléments de formation normale (sels biliaires) ou pathologiques (lipoïdes) passent dans l'urine.

Ces trois catégories correspondent-elles, en physiologie pathologique, à des symptômes différents ?

En d'autres termes l'action toxique de la bile complète, d'une part, de ses deux éléments importants, pris séparément, d'autre part, peut-elle expliquer des syndromes différents, qui permettraient une classification clinique d'accord avec la chimie et l'histologie ?

## CHAPITRE V

### PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DES ICTÈRES. TROUBLES D'INTOXICATION PAR LES SELS BILIAIRES.

La bile, au point de vue physiologique, joue deux sortes de rôles, comme toutes les sécrétions glandulaires.

1° Déversée dans le tube digestif, elle y dédouble les graisses ; quand il y a un obstacle à son écoulement, elle peut en partie être remplacée par le suc pancréatique ;

De nombreuses expériences ont démontré que les sels biliaires intervenaient dans cette action, et cela, en partie, par leur faible tension superficielle (Rossi, Streker, Moore).

Les pigments ne jouent dans cette action physiologique qu'un rôle tout à fait minime, sinon nul ; mais ils représentent l'élément de la seconde fonction de la bile.

2° M. Lapicque a montré que, par injection d'hémoglobine dissoute, on augmentait la richesse en fer du foie ; le foie semble s'enrichir du fer de l'hémoglobine comme d'un métal très précieux, et rejeter le résidu sous forme de pigments biliaires par l'excrétion biliaire. La rate interviendrait de la même façon dans la destruction des hématies non dissoutes.

La bile joue, à ce point de vue, un rôle d'élimination ; on a démontré du reste que certains toxiques sont éliminés par la bile.

Vient-on à augmenter d'une façon notable la quantité d'hémoglobine, la cellule hépatique n'est plus capable de la trans-

former complètement, il se produit de l'hémoglobinémie et de l'hémoglobinurie ; ou elle transforme bien l'hémoglobine en pigments biliaires, mais comme elle en est surchargée, ceux-ci passent dans le sang et l'urine.

S'il y a un obstacle sur les voies biliaires, ou que la cellule ait été lésée par un toxique comme le phosphore, les acides biliaires passent dans le sang en même temps que les pigments.

Les pigments biliaires ont-ils une action nocive quand ils sont introduits ainsi dans l'organisme ?

Les acides biliaires ont-ils une action différente ?

Quelles sont les différentes actions physiologiques provoquées par l'injection de bile ou de ses éléments ?

Pour répondre à ces questions, on commença par injecter de la bile pure et on décrivit une assez grande variété de phénomènes.

Puis on injecta des pigments biliaires, mais comme ces produits sont très difficiles à préparer d'une façon pure et qu'ils peuvent être mélangés à d'autres substances, il est très difficile de conclure.

**Action toxique des sels biliaires.** — L'injection d'*acides biliaires et de sels biliaires* a donné des résultats plus intéressants, plus concluants, qui du reste peuvent se rapprocher assez exactement de ceux obtenus par l'injection de bile.

Les sels biliaires ont plusieurs sortes d'effets. Les uns sont des effets sur l'organisme en général, appréciables par les procédés de clinique ou de physiologie générale ; les autres sont des effets cellulaires, pour ainsi dire, qu'on peut rechercher concurremment *in vitro* et *in vivo*.

*Action sur l'organisme en général.* — Parmi les premiers,

un des plus connus est l'effet sur l'appareil circulatoire, surtout sur le cœur.

Après injection de sels biliaires, il y a un ralentissement des battements cardiaques très accentué (Rywosch, Feltz et Ritter, Bickel). En 1897, Bickel démontra que ce ralentissement était dû à une action directe sur le bulbe : car, si on injecte les sels biliaires après section des sympathiques et pneumos chez le chien, il ne se produit pas de bradycardie.

D'autres faits expérimentaux et cliniques démontrèrent plus tard que le fait n'est pas certain.

Les sels biliaires ont une action locale sur des muscles isolés et en particulier sur le cœur.

Avant la découverte du procédé de Pettenkoffer en 1844, certains auteurs avaient essayé de démontrer l'existence de sels biliaires dans l'urine, en examinant son action isolée sur un cœur de grenouille (Leyden, Röhrig et Wickham, Legg).

Les expériences faites jusqu'à présent à ce sujet sont très incomplètes, et il faut se résoudre à observer les faits cliniques de *bradycardie ictérique*, Il est très intéressant de signaler, que cette bradycardie ne se produit qu'au cours des ictères survenant relativement brusquement (ictère catarrhal, ictère de colique hépatique) ; au contraire, les ictères provenant de la compression des voies biliaires par un cancer ne s'accompagnent jamais de bradycardie ; il s'agit peut-être ici d'un phénomène d'auto-immunisation, analogue à celui que nous allons retrouver à propos de l'action hémolytique de sels biliaires.

Ces bradycardies, pour M. Bard, sont de fausses bradycardies, en ce sens : une pulsation cardiaque sur deux manquent au pouls, donnant lieu au rythme couplé du cœur ; par la station debout, ce rythme couplé se transforme en pouls bigéminé ;

la bradycardie ictérique serait due alors à une insuffisance des contractions ventriculaires, en rapport avec une action locale sur le muscle cardiaque.

Dans ce cas-là, l'atropine en injection sous-cutanée de 1 ou 2 milligrammes, ne devrait pas agir, puisqu'elle a uniquement pour action de paralyser le pneumogastrique. Or dans la plupart des bradycardies d'origine ictérique, sauf dans le cas signalé par MM. Crouzon et Le Play, l'atropine accélère le pouls en paralysant le pneumo : celui-ci, à son origine ou dans son trajet jusqu'au cœur, subissait une excitation (1).

Nous avons observé un malade atteint d'ictère catarrhal ayant un pouls à 40, sans rythme couplé, au moment de son ictère, et chez lequel l'injection de 1 milligramme de sulfate d'atropine provoqua une accélération à 80 en une demi-heure.

On voit donc que la pathogénie du pouls lent ictérique est loin d'être élucidée ; le fait clinique et expérimental existe, mais il n'est pas constant, il peut manquer, alors que les sels biliaires existent dans le sang d'une façon certaine.

D'autres phénomènes indiquent que les sels biliaires ont une action *bulbaire et nerveuse* : ce sont l'accélération de la respiration, l'hypotension artérielle, les vomissements, l'abolition des réflexes, les troubles de sensibilité, le coma ; ces mêmes phénomènes sont observés au cours de ce qu'on appelle les ictères graves, qui peuvent ne pas être pigmentaires et être en rapport, comme nous l'avons vu, avec le passage dans la circulation et les urines des sels ou acides biliaires.

Ces phénomènes qu'on observe dans l'ictère grave peuvent

(1) D'après le travail récent de M. Parisot, les sels biliaires agiraient sur le *muscle cardiaque*.

être associés à d'autres, provenant de la destruction de la cellule hépatique et d'une insuffisance hépatique : il y a alors passage dans le sang, non seulement des éléments toxiques de la bile, mais encore des principes toxiques exogènes ou endogènes qui ne peuvent plus être transformés ou arrêtés par la cellule hépatique.

*Action cellulaire.* — Cette action toxique sur le système nerveux peut être attribuée à une action chimique élémentaire, qui a été constatée expérimentalement par action locale de la bile ou des sels biliaires sur les nerfs périphériques : c'est l'*action névrolytique* de la bile : on assiste à la fragmentation et à la destruction de la myéline. Il est probable que la faible tension superficielle des solutions de sels biliaires intervient pour une part dans la destruction ou digestion de cette myéline ; cette dernière est une substance semblable aux lipoïdes qui forment l'enveloppe des globules rouges, et dont nous avons parlé dans la première partie, à propos de l'explication de certains phénomènes par la tension superficielle.

Le second ordre de phénomènes cellulaires provoqués par les sels biliaires est régi par le *pouvoir hémolytique* dont sont doués ces sels, et particulièrement le taurocholate.

Hunefeld, V. Dusch, Kuhne, Leyden, Feltz et Ritter ont, déjà depuis longtemps, montré que le taurocholate a un pouvoir hémolysant beaucoup plus marqué que le glycocholate, que chacun des éléments composant ces deux sels a une action hémolysante moins marquée que le corps composé.

Par l'injection de doses assez fortes de bile, on n'arrive jamais à détruire de très grandes quantités de globules rouges ; en tout cas leur nombre revient très vite à la normale (Ludke). Ce phénomène permet d'expliquer certains faits constatés en clinique, et mérite d'être analysé plus en détail :

*In vivo*, en injectant des doses successives de taurocholate, on arrive très facilement à immuniser l'animal ; *on augmente la résistance de ses globules rouges* (Rist et Ribadeau-Dumas).

Peut-on se rendre compte du détail de cette immunisation ?

Van Fenywens et Bayer ont recherché les substances qui activaient cette hémolyse, ou la suspendaient. Parmi les premières, il faut citer les sels minéraux et les acides, qui, on le sait, diminuent en même temps la tension superficielle de la solution de sels biliaires. L'hémoglobine mise en contact de globules rouges semble aussi favoriser leur dissolution en diminuant leur résistance.

Au contraire, la lécithine, la cholestérine d'une part, le sérum normal d'animal, la sérumalbumine d'autre part, paralysent cette action hémolysante ; mais les produits de digestion de ces albuminoïdes (albumoses et peptones, leucine et glycocolle) l'activent au lieu de la paralyser comme le sérum d'où elles dérivent, fait qui peut s'expliquer aussi parce que la tension superficielle du mélange est de nouveau diminuée par addition de ces dernières substances.

Ces faits, expliqués par les variations de tension superficielle, sont aussi d'accord avec la théorie de Ehrlich sur l'immunité et avec les théories de l'hémolyse.

Il y a un fait clinique maintenant très connu, établi par M. le Professeur Widal et ses élèves : dans les ictères, dits ictères par rétention, au cours desquels il y a probablement passage des acides biliaires dans le sang, il y a une augmentation de la résistance des globules rouges, séparés de leur sérum ; celui-ci contient, comme nous venons de le voir, des substances antihémolysantes ; au contraire, dans les ictères

« hémolytiques », il y a diminution de résistance des globules rouges.

A quoi peut donc tenir l'augmentation de résistance de globules rouges dans ces cas ? Voici les différentes théories, dont plusieurs avaient déjà été émises autrefois :

1° Les sels biliaires ne se trouveraient jamais dans le sang ; le fait est très peu probable, puisqu'ils existent dans l'urine dans ces cas d'ictère par rétention ; mais il est impossible, comme nous l'avons déjà dit, de démontrer d'une façon absolue qu'ils existent dans le sang.

2° Ils y existent en trop petite quantité pour pouvoir provoquer de l'hémolyse.

3° Comme tous les corps hémolytiques, au-dessous d'une certaine dilution, ils agissent comme antihémolytiques (ce qui peut se traduire par l'augmentation de résistance des globules rouges).

4° La cholestérine de la bile peut agir comme substance antihémolysante, au même titre que la lécithine.

5° Ce sont les albuminoïdes du sérum, qui empêchent, comme *in vitro*, l'hémolyse par les acides et sels biliaires.

6° Il se produirait une auto-immunisation, théorie qui peut se ramener à la cinquième.

Quelle que soit la théorie, un fait reste certain, c'est que les acides biliaires qui, *in vitro*, dissolvent les globules rouges quand on les met seuls en présence, ne peuvent plus les dissoudre *in vivo* aussi facilement, et que même ils augmentent leur résistance.

C'est le seul fait de physiologie pathologique qui soit d'accord avec la clinique : l'intoxication par les acides biliaires, spécialement par le taurocholique au lieu de se traduire par

des phénomènes nombreux (la bradycardie est un phénomène inconstant), se traduit par une sorte d'immunisation : l'augmentation de résistance des globules rouges. En l'absence d'acides biliaires, au contraire, dans les ictères hémolytiques par exemple, ou les ictères hémoglobiniques expérimentaux, il y aurait diminution de résistance des globules rouges.

Le prurit est bien un symptôme clinique en rapport avec la présence de sels biliaires, mais il est trop inconstant pour que nous puissions en tenir compte.

La troisième substance relativement importante de la bile, la *cholestérine*, peut passer dans le sang ; on a signalé des cas de cholestérinémie due à une lésion destructive du système nerveux ; la cholestérinémie pourrait coïncider avec des troubles nerveux très graves ; mais son action physiologique est encore en partie inconnue.

**Conclusion.** — De la physiologie pathologique des éléments de la bile nous pouvons conclure ce seul fait intéressant à l'heure actuelle et déjà connu :

Une augmentation de la résistance ou une résistance normale des globules rouges au cours d'un ictère indique le passage de sels biliaires dans le sang et l'urine ; c'est, si l'on veut, un réactif des sels biliaires. Ce réactif est utile à employer dans les cas cliniques d'ictères hémolytiques, où on n'a pas, comme dans les ictères hémoglobiniques expérimentaux, passage de pigments biliaires seuls dans l'urine ; celle-ci ne contient dans ces cas aucun pigment vrai, mais seulement quelquefois de l'urobiline.

Les autres phénomènes d'intoxication ne sont pas encore assez connus pour mettre d'accord la chimie et l'histologie avec la physiologie.

## CHAPITRE VI

### APPLICATION A LA PATHOLOGIE. — ESSAI DE CLASSIFICATION DES ICTÈRES EN CLINIQUE

Nous avons donc des données expérimentales sur la sécrétion biliaire, les différentes altérations histologiques du foie, la physiologie des éléments de la bile résorbés au cours des ictères. Sont-elles applicables aux différents cas cliniques observés et peuvent-elles aider à une classification plus rigoureuse des ictères ?

En clinique, l'ictère suppose au moins passage des pigments biliaires dans le sang : la cholémie en est le degré le plus léger ; il s'agit alors d'un *ictère acholurique.*

Cette cholémie serait due, soit à une altération légère du foie (Gilbert), soit dans certains cas, à une diminution de résistance des globules rouges : les ictères hémolytiques typiques sont acholuriques.

Pour les partisans du rôle primordial du foie dans les ictères, l'urobilinurie inconstante des ictères acholuriques serait due à une atteinte de la cellule hépatique (théorie de l'ancien ictère hémaphéique), ou bien à ce que les pigments biliaires étant en très petite quantité dans le sang, le rein sain les transformerait en urobiline (Gilbert et Herscher) ; pour les autres, l'urobiline serait un des produits de transformation de l'hémoglobine et, dans le cas d'hémorragies séreuses, on pourrait

assister à la formation d'urobiline et à son passage dans le sérum et les urines (Chauffard et Troisier, Troisier).

Ces deux sortes de théories du reste ne se contredisent pas entièrement ; les faits dans lesquels les partisans de ces deux théories ont observé l'urobilinémie et l'urobilinurie n'étant pas comparables.

En tout cas, la cholémie, avec ou sans urobilinurie, se traduit par la teinte plus ou moins jaunâtre de la peau et des muqueuses ; avant qu'on ait constaté la présence des pigments biliaires dans le sérum, c'était là l'ictère typique, au sens propre du mot. Or, il est extrêmement difficile de produire chez l'animal (le chien) une coloration jaunâtre des muqueuses et des conjonctives ; et les pigments biliaires passent dans le sérum et l'urine bien avant, ou même sans la coloration des conjonctives.

En clinique, le second type d'ictère est l'ictère par rétention, plus foncé au niveau de la peau et des muqueuses ; il y a de la cholémie, puis de la cholurie ; passage dans l'urine des acides biliaires et de pigments, qui sont à la fois de la bilirubine et de l'urobiline. Comme nous l'avons déjà dit, il est impossible, en pratique, de démontrer l'existence d'acides biliaires dans le sérum ; comme on les trouve dans l'urine où ils sont à l'état de solution plus concentrée, on peut affirmer qu'ils existent dans le sérum. Mais ces choluries complètes existent en clinique, non seulement dans le cas d'ictère par rétention, dont la cause est ou non constatable, mais encore dans certains cas d'ictères toxiques, comme celui provoqué par le phosphore ; expérimentalement nous n'avons pu reproduire cette forme d'ictère toxique que chez un chien dont le foie était chargé en hémoglobine ; sinon le chien fait un ictère cholurique

sans pigments, donc pas d'ictère au sens propre du mot. Nous n'avons pu retrouver en clinique d'observations d'intoxication phosphorée ayant produit ce syndrome : ce que l'on voit seulement, ce sont des intoxications massives par le phosphore amenant la mort en 24 heures sans ictère pigmentaire, et des cas d'ictère grave sans ictère vrai pigmentaire ; dans les premières le phosphore a pu détruire complètement les cellules du foie et d'autres organes importants, empêchant le fonctionnement de la cellule hépatique ; les seconds ont été étiquetés « ictères graves », parce qu'on les considérait comme dus à l'insuffisance de fonctionnement des cellules hépatiques, insuffisance constatée par les lésions histologiques après la mort. Mais, dans aucun des cas, on n'a vérifié s'il y avait passage d'acides biliaires dans les urines. On voit donc que le chien est un animal relativement plus sensible que l'homme pour étudier la dissociation des ictères. Mais il est impossible chez lui, ou du moins très difficile de provoquer un ictère au sens ordinaire du mot (coloration des téguments, des muqueuses ou de la conjonctive), il faut se contenter de rechercher le passage des éléments de la bile dans l'urine.

En tout cas, cette recherche ne permet pas de dire *a priori* ce qui se passe dans l'intimité des tissus, du sang et du foie en particulier.

Si on peut, d'après l'examen des globules rouges (diminution de résistance et hématies granuleuses), spécifier si un ictère est d'origine sanguine, l'examen du foie chez les animaux en expérience montre qu'il intervient toujours dans les différents ictères créés. D'autre part, aucune observation d'ictère hémolytique n'a pu démontrer d'une façon certaine l'absence d'intervention du foie. Les transformations de la cellule hépa-

tique existent bien avant que l'ictère soit appréciable par la cholémie ou la cholurie, et cela dans n'importe quel cas d'ictère expérimental.

Mais l'examen du foie lui-même ne permet pas de dire exactement quelle est la cause première de cet ictère. Comme nous l'avons vu, l'injection d'hémoglobine peut donner au foie certains mêmes aspects qu'une obstruction du cholédoque expérimentale, ou observée en clinique. D'autre part, une lésion produite par un toxique comme le phosphore peut ressembler à celle produite par la rétention.

Il faudrait donc, pour faire une classification pathologique des ictères, s'appuyer autant sur les faits cliniques qu'expérimentaux, physiologiques, histologiques et chimiques.

**Classification.** — I. — Dans cette classification nous mettrons tout à fait à part, *les ictères hémolytiques locaux*, décrits par MM. Guillain et Jean Troisier, Widal et Joltrain, Widal et Bénard, par transformation locale du pigment sanguin en pigment biliaire ; ce fait est très anciennement connu, puisque Virchow décrit pour la première fois les changements de coloration que subissent les tumeurs sanguines pathologiques, coïncidant avec la transformation de l'hémoglobine en hématoïdine, composé isomère de la bilirubine.

Mais il ne s'agit pas dans ces cas là d'ictère au sens propre du mot : il n'y pas de coloration des muqueuses, ni cholémie, ni cholurie vraie. Chauffard et Froin ont signalé plusieurs fois la présence d'urobilinurie au cours des résorptions d'hémorragie méningée. Que cette urobilinurie soit constante ou non, il faudrait rechercher avec les méthodes que nous avons employées, s'il y a une surcharge hémoglobinique ou pigmentaire du foie, cette surcharge étant, comme nous l'avons dit, le premier

terme et le dernier terme de l'ictère ; elle apparaît avant et disparaît après lui, tout comme l'urobiline qui accompagne les pigments biliaires vrais dans l'urine.

II. — Cette catégorie d'ictères hémolytiques locaux mis à part, nous pouvons mettre au premier plan, comme transition pour ainsi dire, avec les autres formes, *les ictères hémolytiques* dont l'indépendance clinique a été très bien mise en lumière par les travaux de MM. Chauffard et Fiessinger, Widal, Abrami et Brûlé. L'étude anatomo-pathologique du globule rouge a montré une lésion de celui-ci, l'étude du foie a montré une surcharge en pigment ocre et en pigment ferrique de la cellule, mais on n'a pas pu trouver la phase intermédiaire entre la diminution de résistance des globules rouges et cette surcharge hépatique : c'est-à-dire la présence d'hémoglobine dans le sérum, ou tout au moins dans la cellule hépatique.

A cet égard les expériences faites par nous, et l'examen des foies faits à l'état frais nous semble résoudre la question, tout au moins en partie.

L'ictère hémolytique clinique est à rapprocher de l'ictère hémoglobinique expérimental ; il y a quelques différences :

1° L'absence de coloration de la muqueuse dans l'ictère expérimental ;

2° L'absence de pigments biliaires dans les urines au cours de l'ictère hémolytique.

Mais dans les deux sortes d'ictères, on observe certains *phénomènes semblables* :

1° Du côté du globule rouge, il y a diminution de sa résistance ; Traube et Goldenthal ont montré *in vitro* qu'en présence d'hémoglobine les phénomènes d'hémolyse se produisent plus vite : l'hémoglobine, loin d'être absorbée par le globule

rouge, diminue au contraire sa résistance ; on peut se demander, par suite, si l'hémoglobine injectée ne fait bien que diminuer la résistance des globules rouges, et si celle qui est absorbée par le foie, n'est pas celle qui résulte de la destruction de ceux-ci ; les phénomènes expérimentaux se rapprocheraient encore plus de ceux qui se passent en clinique. Si, à l'examen des foies d'ictères hémolytiques, on retrouve les lésions constatées par nous sur les chiens, on sera en droit de conclure que les processus sont identiques.

2° Dans les deux cas, le phénomène important est la surcharge de la cellule hépatique en pigments dérivés de l'hémoglobine et en pigments biliaires : l'examen à l'état frais de foies de malades morts d'ictère hémolytique pourra peut-être faire découvrir, comme dans nos préparations, la transformation intracellulaire d'hémoglobine en pigments biliaires. Les examens de foie d'ictère hémolytique ont déjà montré que la cellule était en hyperactivité mais qu'elle n'était atteinte d'aucune lésion de dégénérescence (cas de M. Oettinger et Fiessinger) (1).

3° La sécrétion biliaire est-elle aussi altérée au cours de ces ictères hémolytiques ? M. Widal a cité le cas d'une femme atteinte d'ictère hémolytique et opérée par erreur pour une cholécystite ; la bile évacuée était normale de couleur, de densité et non épaissie.

4° L'absence d'acides biliaires dans l'urine a une grosse importance ; mais cette dissociation n'existe que pour l'ictère expérimental ; l'autre étant une simple cholémie, il est impossible de dire s'il y a ou non absorption et passage des acides biliaires dans le sang, par l'examen direct de celui-ci.

(1) *Soc. méd. Hôp.*, 23 oct. 1908.

5° L'autre phénomène qui rapproche les deux ictères, c'est l'absence de tout signe d'intoxication : les chiens en expérience continuent à manger, leur état général ne semble pas du tout atteint ; comparativement, l'anémie en clinique est la seule cause de gravité des ictères hémolytiques.

Nous croyons donc que ces deux ictères ont une cause commune d'origine sanguine : il y a une quantité exagérée d'hémoglobine mise en circulation, soit par destruction des globules rouges, soit par apport direct. Mais, si cette origine est sanguine, il n'en est pas moins vrai que la cellule hépatique intervient pour transformer cette hémoglobine en pigments biliaires ; ceux-ci sont éliminés par la bile et passent aussi dans le sang.

Donc, dans ces cas, il n'y a pas de lésion hépatique proprement dite, mais seulement hyperactivité de la cellule hépatique.

Cette hyperactivité de la cellule existe encore longtemps après l'injection d'hémoglobine, alors que l'ictère a disparu ; elle va permettre aux autres agents ictérogènes de produire *à coup sûr* de l'ictère, alors que sans cela ils le produisent plus ou moins difficilement.

A côté de cet ictère acholurique, il faut placer l'ancien ictère hémaphéique de Gubler qui s'accompagne aussi d'*urobilinurie*, qui a une cause hépatique et ne s'accompagne pas de fragilité globulaire.

III. — Le second type d'ictère est l'*ictère par rétention* : chez l'homme c'est l'ictère causé par une obstruction du cholédoque (calcul ou tumeur), peut-être l'ictère catarrhal ; chez les autres animaux que le chien, il est impossible à produire ; chez le chien il est inconstant.

En tout cas, il est caractérisé par une cholurie complète (acides et pigments). Les symptômes sont à peu près les mêmes dans le domaine clinique et expérimental : du côté du tube digestif, il y a de l'inappétence, décoloration des matières.

Les signes d'intoxication biliaire sont variables : la bradycardie est inconstante et ne se produit que quand l'ictère survient brusquement ; le prurit est inconstant.

Au contraire, la valeur normale ou, le plus souvent, l'augmentation de la résistance globulaire, est un phénomène constant. L'ictère ne se produit dans ce cas, en général, que s'il y a au point de vue anatomique communication des canalicules biliaires avec les espaces sous-endothéliaux. Mais avant que cette lésion se produise, il y a, comme nous l'avons dit, des phénomènes du côté de la cellule : dégénérescence vitreuse et surcharge pigmentaire par défaut d'excrétion. A eux seuls, ces deux phénomènes ne suffisent pas pour produire l'ictère. Il y a bien surcharge pigmentaire, mais il n'y a pas d'apport exagéré.

Une expérience de physiologie montre chez certains animaux que ce défaut d'apport joue un très grand rôle : si en même temps qu'on fait la ligature du cholédoque, on lie les vaisseaux afférents du foie il est impossible de produire la cholémie et l'ictère. L'expérience inverse pour ainsi dire a pu être réalisée par nous. On a fait au chien, avant la ligature du cholédoque, une injection d'hémoglobine : la cellule est chargée de pigments biliaires, et, au bout de 48 heures, les canaux biliaires sont dilatés et remplis de bile ; la ligature étagée du cholédoque provoque une faible hyperpression à cause de la grande dilatabilité de la vésicule et une lésion cellulaire (dé-

générescence vitreuse) ; ces deux phénomènes survenant ici suffiront à provoquer le passage des éléments de la bile dans le sang.

L'action d'un toxique sur la cellule hépatique avant la ligature du cholédoque n'aura probablement pas la même action : car un toxique comme le phosphore peut détruire la cellule et empêcher toute sécrétion biliaire aussi bien dans le canal cholédoque que dans le sang. Mais, comme nous l'avons vu, le toxique peut agir aussi en provoquant la rupture de la cellule dans les canalicules biliaires, qui sont alors distendus et ne demandent que l'aide d'une autre cause comme la ligature du cholédoque pour amener un ictère.

Nous pouvons conclure que l'ictère par rétention est un ictère mixte ; il faut chez le chien plus qu'une dilatation et une lésion cellulaire de dégénérescence pour provoquer l'ictère ; il faut qu'il y ait une augmentation de l'apport hémoglobinique. Donc ici l'origine sanguine est relativement peu importante, origine hépatique considérable consistant non seulement en une lésion mécanique de dilatation canaliculaire biliaire, mais aussi en une lésion de dégénérescence cellulaire existant dès le début. Mais la cause sanguine ne donnerait qu'un ictère hémolytique avec cholurie pigmentaire, la cause hépatique donnerait difficilement un ictère vrai, l'association des deux donne un ictère avec cholurie complète.

IV. La *troisième classe d'ictères* nous est fournie par les ictères d'origine *toxique* ; peut-être certains ictères d'origine infectieuse entrent-ils dans cette classe.

Il est difficile ici aussi de trouver des agents ictérogènes qui lèsent uniquement la cellule hépatique : nous avons déjà dit pourquoi nous avions choisi le phosphore. Avec une dose d'un

milligramme ou 2 milligrammes par kilo, nous avons provoqué la mort sans ictère au sens propre du mot, mais le passage de sels biliaires dans l'urine. Le fait n'a jamais été constaté en clinique.

L'histologie peut permettre de l'expliquer en partie et nous montre trois états de la cellule hépatique : pour une dose minime d'huile phosphorée il y a dégénérescence vacuolaire graisseuse dans les cellules, sans lésion de canalicules biliaires ; à une dose moyenne, il y a ouverture des vacuoles dans les canaux biliaires, qui sont dilatés, mais contiennent relativement peu de pigments biliaires ; à une dose très toxique les cellules se déversent complètement dans les canalicules biliaires, les vaisseaux lymphatiques et sanguins ; les acides biliaires qui y étaient contenus passent ainsi directement dans le sang. Il y a de nombreux cas cliniques d'ictère grave non pigmentaire ; les urines contenaient-elles des sels biliaires ? D'autre part les cellules présentaient-elles le même genre de lésions ? Autant de questions sans réponses.

En général les cellules ne sont pas dans ces cas surchargées de pigments. Le passage de la bile dans le sang est produit par la dilatation des canalicules biliaires qui viennent s'ouvrir dans les espaces lymphatiques périvasculaires (c'est le deuxième stade indiqué qui est probablement assez difficile à provoquer). En tout cas, il semble bien ici que l'origine de l'ictère est la lésion de dégénérescence cellulaire intense ; la cellule perdant son élasticité se dilate, ses vacuoles s'ouvrent dans les canalicules.

Mais si la cellule n'est pas en hyperactivité et en surcharge, les pigments biliaires, tout au moins, passeront difficilement dans la circulation ; les acides biliaires qui sont, eux, un élé-

ment de sécrétion continue de la cellule hépatique, ne sont pas un simple excretum comme le pigment, passeront dans la circulation.

Mais, si la cellule hépatique est surchagée de pigments, l'ictère complet se produira plus facilement. C'est ce que l'expérience a confirmé de tout point : Comme nous l'avons déjà dit, un centigramme de phosphore produit de l'ictère avec cholurie complète, chez un chien ayant subi depuis très longtemps une injection d'hémoglobine, parce que sa cellule hépatique est encore surchargée de pigment biliaire ; sur un chien témoin de même poids, cette dose ne provoque pas d'ictère.

La pathogénie de ce fait s'explique très facilement : que la dose de phosphore injectée soit faible ou moyenne, et quel que soit le stade de transformation hépatique provoquée par l'injection antérieure d'hémoglobine, les deux éléments qui interviennent, sont, d'une part, la quantité de pigments biliaires existant déjà dans la cellule et qui va se déverser dans le canalicule ; d'autre part, la dilatation des canalicules intercellulaires qui sera augmentée par la quantité anormale de pigments biliaires déversée et par la lésion des cellules formant la paroi de ces canalicules ; ceux-ci, perdant leur élasticité et leur résistance, se dilatent et se mettent en communication avec les espaces sous-endothéliaux ; l'ictère sera créé.

Pour résumer, nous pouvons dire que l'ictère toxique produit par le phosphore est bien ici d'origine hépatique, presque pure ; mais il a aussi une origine sanguine, par ce fait que l'ictère complet se produit difficilement s'il n'y a pas une hyperactivité, une surcharge de la cellule hépatique en dérivés de l'hémoglobine. De plus, si la cellule n'est pas surchargée de pigments, on peut arriver, avec une dose moyenne ou forte,

à créer une cholurie apigmentaire (sels biliaires sans pigments) : il est permis de dire que la présence de sels biliaires seuls dans les urines indique dans ce cas une destruction cellulaire hépatique.

En suivant dans l'ordre les trois groupes d'ictères que nous venons d'analyser, nous voyons que les lésions cellulaires vont en s'accentuant ; les phénomènes cliniques indiquant une insuffisance hépatique ou une intoxication par les sels biliaires, suivront une marche parallèle.

Dans les ictères hémolytiques, il n'y a pas de lésion cellulaire, mais hyperactivité cellulaire ; tout le monde est d'accord sur ce fait, qu'en clinique les ictères hémolytiques ou acholuriques ne s'accompagnent pas de signes d'intoxication.

Dans les faits de rétention hépatique, il y a une lésion cellulaire peu accentuée (dégénérescence vitreuse) ; l'ictère cholurique complet se produit seulement s'il y a en même temps hyperproduction de pigments biliaires, que la rétention par elle-même est incapable de produire. La lésion est passagère comme la cause de rétention, les signes d'intoxication biliaire durent autant que la lésion ; l'insuffisance hépatique survient si la cause de rétention n'est pas levée.

L'ictère toxique est caractérisé surtout par de la dégénérescence cellulaire ; il n'y a que des sels biliaires dans l'urine et pas de pigment, si la cellule n'est pas en même temps en hyperactivité ; dans le cas contraire, on est en présence d'un ictère cholurique complet. Ces cas s'accompagnent en clinique à la fois d'intoxication exogène, biliaire et d'insuffisance hépatique ; ils correspondent aux ictères toxiques, toxi-infectieux et infectieux.

Dans les ictères infectieux primitifs ou secondaires, il y a à la fois une action sur les globules rouges du sang et sur la cellule hépatique.

Les ictères d'origine cardiaque ont à la fois une origine sanguine (excès d'apport d'hémoglobine) et une origine cellulaire (dégénérescence de la cellule hépatique).

Le foie semble donc intervenir dans tous les ictères vrais, mais sans pour cela que la cellule soit lésée véritablement. On peut même aller plus loin et dire : pour que l'ictère soit complet (cholurie complète), il faut que la cellule hépatique soit relativement saine ; sinon il se produit un passage des seuls acides biliaires dans le sang et l'urine.

La présence d'acides biliaires dans l'urine, constatée grâce à la notion de la tension superficielle, indique donc que la cellule est lésée plus ou moins profondément : absents dans les ictères hémolytiques et hémoglobiniques, ils existent dans les ictères par rétention à titre accessoire, peut-on dire ; ils existent au contraire à titre très important dans les ictères toxiques où les pigments peuvent être absents.

Jusqu'à présent, la symptomatologie donnera moins de renseignements pour ces trois catégories d'ictères que la chimie et l'hématologie. Nous avons cependant essayé, dans ce tableau récapitulatif, de mettre d'accord les données urinaires avec les données cliniques, expérimentales et histologiques.

| Données urinaires | Terme nosologique ou cause clinique. | Cause expérimentale. | Syndrome. | Etat de la cellule hépatique. |
|---|---|---|---|---|
| Urobilinurie pure. | Ictère hémaphéique de Gubler.<br>Ictère acholurique de Gilbert avec cholémie.<br>Ictère hémolytique acquis<br>— congénital.<br>Ictères hémolytiques locaux. | Injecton d'hémoglobine de l'individu. | Pas d'intoxication ; anémie.<br>Diminution de la résistance globulaire. | Hyperfonctionnement probable. |
| Urobilinurie avec sels biliaires. | Stade de guérison des ictères catarrhaux.<br>Cirrhose atrophique. | | | |
| Cholurie pigmentaire (pigments seuls). | Non démontrée en clinique. | Injection d'hémoglobine. | Pas d'intoxication. | Hyperfonctionnement démontré. |
| Cholurie complète (pigments et sels). | Ictères par rétention.<br>— toxiques.<br>— toxi-infectieux<br>— infectieux<br>— cardiaques. | Ligature du cholédoque : résultats inconstants.<br>Injection de toxique de la cellule hépatique et d'hémoglobine ou de toluylène-diamine agissant à la fois sur le globule rouge et la cellule hépatique. | Intoxication par sels biliaires. | Dégénérescence plus ou moins prononcée |
| Cholurie apigmentaire (sels biliaires seuls) avec ou sans urobiline. | Cirrhose atrophique.<br>Stade de guérison des ictères catarrhaux. | Injection de toxique de la cellule hépatique (phosphore). | Intoxication générale par substance exogène, par sels biliaires et insuffisance hépatique. | Destruction de la cellule hépatique. |

## EXPÉRIENCES

### Expérience 1.

Chien, poids : 7 kil. 900.

17 *juin* 1909. — Injection dans une veine tibiale de 100 centimètres cubes d'eau distillée de 3 heures à 3 h. 55.

| Date | Hémoglobine ou hématine | Gmelin | Grimbert | nº | n | n | Hay | Ts | Urobiline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 16 *juin* . . . | — | — | — | 120 | 122 | 1020 | — | — | — |
| 18 — . . . | — | + | + | 120 | 125 | 1015 | — | — | — |
| 19 — . . . | — | — | — | 120 | 123 | 1016 | — | — | — |

### Expérience 2.

Même chien, injection intraveineuse de 200 centimètres cubes d'eau distillée de 3 heures à 3 h. 50.

| Date | Hémoglobine ou hématine | Gmelin | Grimbert | nº | n | n | Hay | Ts | Urobiline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22 *juin* 9 h. m. | — | — | — | 120 | 123 | 1010 | — | — | — |
| — 2 h. s. | — | — | — | 120 | 124 | 1021 | — | — | — |
| 23 — | — | — | — | | | | | | |

### Expérience 3.

Gros chien blanc et roux, poids : 9 kil. 750.

28 *octobre*. — Injection intraveineuse en 8 minutes d'une solution d'hémoglobine (Poulenc, 2 gr.), dissoute dans 40 centimètres cubes d'eau chlorurée sodique à 8 0/0.

| Date | Hémoglobine ou hématine | Gmelin | Grimbert | nº | n | n | Hay | Ts | Urobiline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 28 *octobre* . . | — | — | — | 120 | 124 | 1010 | — | — | — |
| 29 — . . | + | — | — | 120 | 124 | 1012 | — | — | — |

3 *novembre*. — Injection intrapéritonéale de la solution chloral-morphine.

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 *novembre*. . . | — | — | — | 120 | 134 | 1024 | — | — | — |

### Expérience 4.

Chien, 27 kilos.

12 *novembre* 1909. — Après injection de 30 centimètres cubes de la solution chloral-morphine, on prend un morceau de foie.

| Date | Gmelin | Grimbert | $n_0$ | n | d | Ts | Hay | Urobiline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 *novembre.* | — | — | 120 | 123 | 1010 | — | — | — |

12 *novembre.* — Après opération, injection de 100 centimètres cubes d'une solution chlorurée sodique à 8/1000 contenant 5 grammes d'hémoglobine.

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 13 *novembre.* | + | + | 120 | 131 | 1008 | élimination urinaire du chloral | — | + |
| 15 — | — | — | 120 | 124 | 1007 | — | — | — |
| 15 — | Nouvelle prise de foie. | | | | | | | |
| 16 — | — | — | 120 | 130 | 1015 | élimination urinaire du chloral | — | — |
| 17 — | + | + | 120 | 126 | | | | |
| 22 — | — | + | 120 | 124 | | | | |
| 22 — | Prise de foie. | | | | | | | |
| 24 — | — | — | | | | | | |
| 1er *décembre*. | — | — | 120 | 124 | | | | |
| — | Prise de foie. | | | | | | | |
| 3 — | Injection intramusculaire de 1 centimètre cube d'huile phosphorée au 1/100. | | | | | | | |
| 4 *décembre*. | + | + | 120 | 140 | 1038 | 888 | + | + |
| (Observation : pas de coloration des conjonctives). | | | | | | | | |
| 5 *décembre*. | — | — | 120 | 125 | 110 | 969 | — | — |
| — | Injection de 4 centimètres cubes d'huile phosphorée. | | | | | | | |
| 6 — | — | — | 120 | 150 | 1018 | | | |
| 7 — | — | — | 120 | 142 | 1021 | 869 | + | + |

*Examen histologique des différentes prises de foie au cours de l'expérience 4.*

12 *novembre.* — Foie *avant injection d'hémoglobine.*

Coupes à réfrigération : Cellules et travées normales, légère con-

gestion lobulaire. Quelques granulations pigmentaires intra-cellulaires colorées en vert.

Coupes après coloration : Structure normale, granulations et reticulum dont les réactions sidérophiles sont moins accusées que celles des granulations.

15. — *Ictère cholurique pigmentaire.*

Coupes à réfrigération : Congestion lobulaire et centro-lobulaire. Les cellules autour de l'espace porte contiennent, particulièrement au pôle biliaire, de nombreuses granulations jaune verdâtre. Du côté opposé, au pôle biliaire, on voit dans certaines cellules des boules rouge, jaune, orangées. La réaction de Mac Kallun (ferrocyanure dissous dans l'alcool sulfurique) fait voir une infiltration bleuâtre diffuse, et par places des taches d'un bleu intense correspondant aux boules rouge orangé.

Coupes après coloration : Travées normales, canalicules biliaires non dilatés, nettement délimités par des lignes droites. Dans les cellules, granulations plus isolées, prenant l'aspect de mitochondries. Dans certains noyaux, on trouve des cristaux nettement rectangulaires, qui les déforment, les étirent, et cachent les caryosomes.

22. — *Ictère cholurique pigmentaire en voie de diminution.*

Coupes à réfrigération : Congestion intense centro-lobulaire avec dissociation trabéculaire. Dans la zone centro-lobulaire, les cellules contiennent des granulations biliaires en très grande quantité, des boules rouges d'hémoglobine,des boules oranges ou jaunes.Certaines boules rouges sont entourées de taches jaunes, vertes à la périphérie. Les noyaux contiennent encore les cristaux rectangulaires décrits précédemment. Les canalicules biliaires sont dilatés, contournés, bosselés, injectés en vert ; certains viennent se mettre en contact direct avec les capillaires sanguins. Autour de l'espace porte, les travées cellulaires sont mieux conservées ; les cellules contiennent un amas de pigments biliaires. La bile infiltre les canalicules biliaires et les espaces intercellulaires, sous forme de boyaux bosselés,dont quelques-uns viennent se mettre en contact avec les capillaires sanguins.

Coupes après coloration : Certaines cellules sont normales, con-

tiennent des boules d'hémoglobine : dans d'autres, il se produit une transformation des mitochondries en gros granules, qui perdent leurs propriétés colorantes. Les canalicules ne semblent que peu modifiés, sauf au niveau du centre du lobule, où la travée cellulaire est dissociée. Dans la zone périportale, il y a des communications « canaliculo-interstitielles ».

1er décembre. — *Ictère cholurique pigmentaire complètement terminé.*

Coupes à réfrigération : même genre de lésions, moins de boules rouges dans les cellules.

Coupes après coloration : Congestion centro-lobulaire, avec dissociation trabéculaire à ce niveau ; cellules surchargées de pigments ocre, avec pycnose de leurs noyaux. Dans la région moyenne et périportale, les cellules ont un aspect clair ; les protoplasmas contiennent encore quelques boules rouge orangé, les noyaux et les cristaux rectangulaires déjà décrits.

7. — *Intoxication par le phosphore, après nouvel ictère.*

Coupes à réfrigération : Congestion centro-lobulaire, cellules granuleuses, contenant encore un peu de pigment biliaire, très rarement du pigment rouge. Les canalicules biliaires sont contournés, dilatés, moniliformes, mais *ils ne contiennent pas de pigment biliaire.*

Coupes après coloration : Congestion intense de tout le lobule, avec dissociation trabéculaire par endroits. Dégénérescence vacuolaire graisseuse de toutes les cellules avec altérations pycnotiques des noyaux. On retrouve très nettement le trajet des canalicules biliaires qui paraissent par endroits se mettre en communication avec les vacuoles cellulaires et avec les capillaires sanguins.

### Expérience 5.

Chien noir et blanc, 18 kil. 500.

18 *novembre.* — Après injection intrapéritonéale de 20 centimètres cubes de la solution de chloral-morphine, double ligature sur le cholédoque, avec résection entre les deux nœuds.

| Date | | $n_o$ | n | d | |
|---|---|---|---|---|---|
| 18 *novembre.* | . . | 121 | 126 | 1012 | Pas de cholurie |
| 19 | — | Chien abattu, dyspnéique, pas d'ictère conjonctival. | | | |
| 20 | — | . . | 121 | 136 | 1013 — |
| 22 | — | . . | 121 | 125 | 1018 — |
| 24 | — | Prise de foie. Injection intramusculaire de 6 centimètres cubes d'huile phosphorée essentielle. | | | |
| 25 | — | . . | 121 | 136 | 1007 — |
| 26 | — | Mort. A l'autopsie, dilatation des canaux et de la vésicule biliaires. | | | |

*Examen histologique des différentes prises de foie au cours de l'expérience* 5.

24 *novembre.* — 6 *jours après ligature du cholédoque.*

Coupes à réfrigération : Congestion intense centro-lobulaire ; les cellules, surtout dans la zone périportale, sont surchargées de pigment biliaire qui cache par endroits le noyau. Par endroits, espaces clairs, attribuables probablement à des foyers de dégénérescence vitreuse. Canalicules biliaires bourrés de bile, légèrement dilatés.

Coupes après coloration : Nombreuses dégénérescences cellulaires en étoile autour des espaces portes et aussi au centre du lobule suivant deux types :

1° Condensation sidérophile ou dégénérescence granuleuse atrophique.

2° Dégénérescence vitreuse par disparition des granulations et des mitochondries.

Toutes les cellules qui ont conservé un aspect à peu près normal sont surchargées de pigments.

25. — *Intoxication par le phosphore.*

Coupes à réfrigération : Congestion intense du lobule ; les cellules contiennent seulement un peu de pigment biliaire et des vacuoles claires. Les canalicules biliaires sont dilatés, mais ne contiennent pas de bile.

Coupes après coloration : Toutes les cellules sont en dégénéres-

cence vacuolaire ; les noyaux présentent des figures de pycnose. Les canalicules biliaires sont dilatés.

### Expérience 6.

Chien noir, 26 kilos.

2 *décembre*. — Injection intramusculaire de 1 centimètre cube d'huile phosphorée au 1/100.

| Date | $n_o$ | n | d | Ts | Gmelin Grimbert | Uro-biline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 *décembre*. | 120 | 123 | 1012 | | — | — |
| 3 — | Aucun phénomène d'intoxication. | | | | | |
| 3 — | 120 | 124 | 1010 | | — | — |
| 3 — | Injection de 4 cc. | | | | | |
| 4 — | Aucun phénomène d'intoxication. | | | | | |
| 4 — | 120 | 127 | 1014 | | — | — |
| 7 — | Injection de 6 cc. | | | | | |
| 8 — | 120 | 139 | 1015 | 875 | — | — |
| 9 — | Mort. | | | | | |

*Examen histologique.*

9 *décembre*. — Intoxication phosphorée massive.

Coupes à réfrigération : Congestion centro-lobulaire intense, travées du centre du lobule complètement dissociées. Les cellules ont un aspect vacuolaire et ne contiennent presque pas de pigments biliaires. Il est impossible de délimiter aucun canalicule biliaire.

Coupes après coloration : Dissociation trabéculaire très étendue ; nécrose atrophique graisseuse de toutes les cellules, sans surcharge pigmentaire ; les noyaux ne contiennent pas de cristaux, sont fortement pycnotiques. On ne peut délimiter les capillaires biliaires.

# OBSERVATIONS

## Observation 1.

Armand J..., 20 ans, mécanicien, entre le 28 janvier 1909 à l'hôpital Andral pour ictère catarrhal.

22 *janvier*. — Il commence à éprouver des douleurs dans la région sous-hépatique. Son entourage remarque qu'il devient jaune.

*Examen le* 28 *janvier*. — On est frappé par la teinte jaune des téguments et des conjonctives bulbaires. A l'examen du tube digestif, la langue est saburrale, la région sous-hépatique est douloureuse à la palpation, sans qu'on puisse y délimiter la vésicule biliaire.

Pouls à 70, sans arythmie. Fièvre oscillante autour de 38.

L'étude de l'urine donne les résultats suivants :

| Date | Gmelin | Grimbert | $n_0$ | n | d | Ts | Hay | Urobiline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 29 *janvier* . | + | + | 121 | 158 | 1013 | 779 | — | + |
| 4 *février* . | — | + | 123 | 151 | 1018 | 825 | — | + |
| 5 — . | — | + | 123 | 155 | 1022 | 810 | | + |
| 6 — . | — | + | 123 | 152 | 1022 | 848 | | + |
| 8 — . | — | — | 121 | 142 | 1002 | 852 | | + |
| 9 — . | — | — | 121 | 133 | 1003 | 888 | | — |
| 11 — . | — | — | | | | 957 | | — |

11 — , la coloration de la peau et des muqueuses disparaît progressivement.

## Observation 2.

René V..., garçon de café, 36 ans.

Pas d'antécédents pathologiques, mais habitudes d'éthylisme avéré.

Entre à l'hôpital Andral, le 4 février 1909, pour embarras gastrique, douleur dans la région hépatique et ictère.

A l'examen, teinte jaune foncé de la peau, coloration jaunâtre des conjonctives et de la muqueuse de la face inférieure de la langue.

Langue saburrale, constipation ; matières décolorées. Rêves nocturnes, tremblements des membres supérieurs et crampes dans les mollets.

L'étude de l'urine donne les résultats suivants :

| Date | Gmelin | Grimbert | $n_o$ | n | d | Ts | Hay | Urobiline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 *février*. . | + | + | 121 | 149 | 1018 | 829 | + | + |
| 11 — | Matières recolorées. | | | | | | | |
| 11 — . | — | — | 123 | 144 | 1009 | 861 | — | + |
| 17 — . | — | — | 121 | 126 | 1010 | 969 | — | — |

La décoloration de la peau se produit progressivement.

### Observation 3.

Adélaïde F., 29 ans.

Entre le 30 novembre 1909 à l'hôpital Beaujon pour douleurs dans la région hépatique, vomissements et œdème des jambes.

*Antécédents héréditaires.* — Mère morte de tuberculose pulmonaire.

*Antécédents personnels.* — A eu deux enfants, dont l'un mort en bas-âge.

*Examen le 30 novembre.* — On est frappé par l'aspect cachectique et jaune foncé de la malade.

A l'examen de l'abdomen, on trouve un foie gros, dur et douloureux, dépassant de trois travers de doigt le bord de l'appendice xyphoïde. L'abdomen est douloureux à la palpation dans la fosse iliaque droite,

Diarrhée jaunâtre.

*Appareil respiratoire.* — Dyspnée prononcée, expectoration abondante de crachats purulents et rouillés. A l'auscultation de la partie moyenne du poumon gauche, on entend un souffle pneumonique, entouré de râles sous-crépitants.

Le pouls est à 120, la température à 40°.

Il n'y a pas de troubles nerveux ou mentaux.

2 *décembre*. — Les signes pulmonaires ont disparu, l'expectoration est moins abondante. La température oscille entre 40° le matin et 37° le soir.

3 *décembre*. — La dyspnée est plus forte, mais on ne perçoit aucun signe physique permettant d'expliquer cette dyspnée.

L'amaigrissement est de plus en plus prononcé, la teinte de la peau s'éclaircit.

6 *décembre*. — Amaigrissement toujours plus prononcé.

15 *décembre*. — Mort, au milieu d'une dypsnée extrême.

*Autopsie*. — Granulations tuberculeuses sur les plèvres viscérales ; à la coupe des poumons, nombreux tubercules en évolution ne dépassant pas le volume d'une demi-lentille.

Foie jaune cirrhotique et gras, avec périhépatite ; à la coupe, on y voit des tubercules en évolution.

Au cours de cette affection, l'examen des urines donne les résultats suivants :

| Date | Gmelin | Grimbert | $n_o$ | n | d | Ts | Hay | Uro-biline |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1er *décembre* | + | + | 121 | 150 | 1015 | 818 | + | + |
| 2 — | + | + | 121 | 145 | 1012 | 844 | + | + |
| 3 — | — | + | 121 | 143 | 1013 | 856 | + | + |
| 4 — | — | — | 121 | 140 | 1017 | 878 | — | + |
| 7 — | — | — | 121 | 138 | 1012 | 886 | — | + |
| 15 — | — | — | 121 | 135 | 1010 | 900 | — | + |

## Observation 4.

Mme G..., âgée de 51 ans, entre le 24 novembre 1908 à l'hôpital Andral pour ascite et œdème des membres inférieurs.

*Antécédents personnels*. — Habitudes alcooliques anciennes.

*Examen le 24 novembre*. — Facies rougeâtre avec varicosités. Ascite libre avec circulation collatérale très abondante. Anorexie. Alternatives de constipation et de diarrhée. Hémorrhoïdes. Œdème des jambes.

A l'*autopsie*, cirrhose de Laënnec typique.

Les *urines* ne contiennent pas de pigments biliaires vrais, mais de l'urobiline.

*Examen de la tension superficielle urinaire.*

| Date | $n_o$ | n | d | Ts |
|---|---|---|---|---|
| 25 *novembre*. | 121 | 140 | 1016 | 877 |
| 2 *décembre*. | 122 | 138 | 1010 | 892 |

## CONCLUSIONS

Dans la première partie, nous avons montré que les seuls éléments capables de diminuer la tension superficielle des urines d'une façon notable sont les acides biliaires, les peptones, l'hémoglobine, et les toxiques exogènes au cours de leur élimination.

Les variations de la tension superficielle du sérum et des épanchements séreux ne peuvent encore, avec les procédés utilisables en clinique, nous donner de résultats intéressants,

La tension superficielle permet d'expliquer certains phénomènes de digestion, d'absorption, surtout d'hémolyse d'une façon beaucoup plus satisfaisante que l'osmose.

Mais, c'est surtout dans la différenciation des ictères que la détermination de la tension superficielle des urines nous donne des résultats utiles. Elle permet en effet de reconnaître la présence des sels biliaires indépendamment des pigments, ces derniers n'agissent pas sur la tension superficielle.

Nous avons essayé dans la seconde partie de provoquer des ictères expérimentaux analogues à ceux qu'on observe en clinique.

Chez le chien, c'est souvent la *cholurie* qui seule est caractéristique de l'ictère : dans son sens large, ce mot signifie la présence dans les urines d'un ou plusieurs éléments de la bile (pigments et sels biliaires), et, par là même, comprend plu-

sieurs variétés concevables *a priori* et démontrables par l'expérience.

Quoique le rein et la rate puissent aussi intervenir dans le processus de ces choluries, nous nous sommes bornés à voir s'il y avait un état spécial de la cellule hépatique correspondant à chacune de ces choluries :

1° La cholurie pigmentaire est la présence de pigments biliaires seuls dans l'urine ; elle est provoquée expérimentalement par l'injection intraveineuse d'hémoglobine. On peut en rapprocher l'ictère hémolytique décrit en clinique : malgré quelques différences, les deux processus semblent être à peu près les mêmes.

L'absence de sels biliaires dans la circulation et les urines n'indique pas l'absence d'intervention du foie : la cellule hépatique dans ces cas est en hyperactivité pigmentaire ; elle est surchargée d'hémoglobine et des produits de transformation de celle-ci en pigments biliaires ; les canalicules biliaires dilatés, malgré l'absence d'obstacle sur les voies biliaires, arrivent à se mettre en contact avec les espaces sous-endothéliaux des capillaires sanguins ; par suite, comme la cellule hépatique n'est pas détruite, seuls passent dans la circulation les pigments biliaires, éléments de surproduction ; chez le chien, on les retrouvera tels quels dans les urines ; chez l'homme, sous forme d'urobiline au cours des ictères hémolytiques.

2° La cholurie complète, ou présence simultanée de sels et de pigments biliaires dans l'urine, est la plus fréquemment observée en clinique (ictères par rétention, toxiques, toxi-infectieux, infectieux, catarrhaux) ; quand la cause de rétention n'existe plus, les pigments disparaissent avant les sels.

Expérimentalement, cette cholurie est relativement difficile

à produire par la ligature du cholédoque ; l'injection de toxiques de la cellule hépatique, comme le phosphore, ne la produit que si on fait précéder cette injection de celle d'hémoglobine.

On observe au point de vue histologique chez le chien ayant eu une ligature du cholédoque, deux états différents de la cellule hépatique : soit surcharge pigmentaire, soit dégénérescence ; les canalicules biliaires sont dilatés, mais moins qu'après injection d'hémoglobine.

Après injection de phosphore, précédée d'injection d'hémoglobine, on détruit une cellule hépatique au moment où elle est surchargée et en hyperactivité ; ses éléments de surcharge, les pigments, et ses éléments de formation normale, les sels, passent à la fois dans la circulation.

Nous pouvons en déduire l'hypothèse que, chez l'homme, au cours des ictères toxi-infectieux ou des ictères dits « catarrhaux », il y a une cause qui agit à la fois sur le globule rouge pour mettre de l'hémoglobine en liberté et sur la cellule hépatique ; celle-ci, plus fragile que chez le chien, subit une dégénérescence, rien que du fait d'un obstacle sur les voies biliaires.

3° La cholurie apigmentaire (présence de sels sans pigments biliaires dans les urines) existe probablement en clinique au cours de certaines affections du foie (cirrhose atrophique). Elle est créée expérimentalement par le phosphore.

La cellule hépatique, plus ou moins dégénérée et détruite par ce toxique, communique directement, par ses vacuoles de dégénérescence, avec les canalicules biliaires et les espaces sous-endothéliaux.

Cette forme de cholurie peut aussi être la suite d'une cholurie complète expérimentale (injection d'hémoglobine, suivie d'injec-

tion de phosphore), ou d'une cholurie complète existant en clinique (ictère catarrhal).

Associée en général à l'urobilinurie, elle indiquerait, par elle-même, une lésion de dégénérescence de la cellule hépatique, lésion qui peut être réparable, mais ne s'accompagne pas d'hyperproduction pigmentaire.

L'ensemble de ces faits montre que toute cause d'ictère agit sur la cellule hépatique, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire du globule rouge et de l'hémoglobine, soit, comme c'est le cas le plus fréquent, par les deux mécanismes à la fois.

---

Vu :

Le Président de la Thèse,
ALBERT ROBIN.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Vice-Recteur de l'Académie de Pari* ,
LIARD.

# BIBLIOGRAPHIE

## 1° Tension superficielle.

### Définition et généralités.

**Duclaux.** — *Ann. de chim. et phys.*, 1870, p. 76 ; 1878, p. 378.
**Gœppelsrœder.** — *Kapillaranalyse.* Bâle, 1901.
**Gradenwitz.** — *Methoden zur Bestimmung der Steighöhe.* In. Diss. Breslau, 1902.
**Guye et Perrot.** — *Arch. des sc. phys. et nat.* Genève, t. VIII, 1899 ; t. XI, 1901 ; t. XIII, 1902 ; t. XV, 1903.
**Kobler.** — Viscosité et tension superficielle du lait. *Pflugers Arch.*, 1908, t. CXXV, p. 1.
**Leduc et Sacerdote.** — *C. R. Ac. Sc.*, t. CXXXV, 1902, p. 95.
**Mario Mayer.** — *Arch. di Fisologia*, 1907, p. 492.
**Traube.** — *Ber. der deutsch. chem. Gesellsch.*, t. XXIV, 1891.
**Whathmough.** — *Zeitschr. f. Physik-chemie*, t. XXXIX.

### Rôle en physiologie et pathologie générales.

**Billard.** — Rapports entre la tens. superf., la viscosité et toxicité des alcools. *C.R. Soc. biol.*, 1902, t. I, p. 493.
— *Ibid.*, 1904, t. I, p. 452.
— *Ibid.*, janvier, février, mars, octobre 1905.
— *Ibid.*, 1906, p. 1011.
**Buffa.** — La tension superficielle du sérum du sang. *Arch. ital. de biol.*, t. XL, p. 110.
**Fano et Mayer.** — *Archivio di fisologia*, 1907, p. 165.
**Kunoff.** — *Der Oberflächendruck und seine Bedeutungen im organismus.* In. Diss. Berlin, 1907.
**Lippens.** — Recherches stalagmométriques sur les amers. *Bull. de la Soc. Roy. des sc. méd. et nat. de Bruxelles*, 1906, p. 126.
**Perrin.** — *Tension superficielle et toxicité des urines.* Th. Lyon, 1906.

**Torök.** — *Zentralbl. f. Physiol.*, t. XX, p. 206, 1906.
**Traube.** — Die osmotische Kraft. *Pflug. Arch.*, t. CXXIII, octobre 1908.
— Der Oberflächendruck und seine Bedeutangen im organismus. *Pfluger's Arch.*, t. CV, 1904, p. 541, 559.
— Zur Komplementfrage. *Bioch. Zeitschr.*, 1908, t. X, p.380.
— *Ibid.*, 1908, t. X, p. 371.
— *Ibid.*, 1908, t. X, p. 392.
— Die Theorie des Haftdruckes und ihre Bedeutung für die Physiologie. *Arch. f. die gesamte Physiol.*, t. CXXXII, p. 511, 1910.

### Tension superficielle des urines.

**Aman.** — La dépression de la constante capillaire des urines pathol. *Bull. de la Soc. Vaudoise des sc. natur.*, 1902.
**Beddard et Pembrey.** — Hay's reaction for bile Salts. *Brit. med. J.*, 22 mars 1902.
**Billard et Dieulafé.** — *C. R. Soc. biol.*, 1902, p. 275 et 405.
**Chauffard et Gouraud.** — *J. de physiol. et pathol. gén.*, 1901, p. 461.
**Cluzet et Frenkel.** — *J. de physiol. et pathol. gén.*, 1901, p. 99 et 131.
— *C.R. Soc. biol.*, 1901, p. 337.
**W. Donnan and F. Donnan.** — The surface tension of urine in health and diseases. *Brit. med. J.*, 1905, p. 1636.
— Estimation of bile Salts. *Tr. Path. Soc.* Londres, 1903, p. 4.
**Frenkel.** — Réaction de Hay. *C.R. Soc. biol.*, mars 1902.
**Gares.** — *Recherche des sels et acides biliaires dans les urines.* Th. Toulouse, 1902.
**Gennet.** — *Les réactions de Hay et Salkowski.* Th. Paris, 1902.
**Grunbaum.**— Bile salts in the urine. *Journal of Physiology*, 1904.
**Hœne.** — *Bull. thérap.*, 1874.
**Lippens.** — Recherches stalagmométriques sur l'urine humaine, *Bull. Soc. Roy. des sc. méd. et nat. Bruxelles*, 1901, p. 156.
**Lippens et Berte.** — A propos de la tension superficielle et de la toxicité de l'urine. *Ibid.*, 1909, p. 18.
**Martin.** — *Tension superficielle des urines en rapport avec l'albuminurie.* Th. Bordeaux, 1901.
**Meillère.** — *C.R. Soc. biol.*, 1901, octobre 1906.
**Zunz.** — Recherches stalagmométriques sur les albumoses et les peptones. *Bull. de la Soc. Roy. des sc. méd. et nat. de Bruxelles*, 1906, p. 187.

### 2° Les éléments de la bile.

#### Leur formation.

**Auché**. — Recherche des pigments biliaires. *C.R. Soc. biol.*, 1908, p. 809.
**Brand**. — *Pfluger's Arch.*, 1890-1902.
**Carracido**. — Origine et formation des acides biliaires dans l'organisme. *Congrès intern. de méd.*, Madrid, 1904 (Sect. de physiol.).
**Casciani**. — *Riforma medica*, 1906.
**Dastre**. — La pseudo-réaction de Gmelin. *C.R. Soc. biol.*, 1898.
— Variations diurnes de la sécrétion biliaire. *Arch. de physiol.*, 1890.
**Galli**. — *Archivio di Fisologia*, 1907.
**Gardner**. — Cholestérine. *Proc. physiol. Soc.*, London, 1907.
**Goodmann**. — Influence de la nourriture sur la sécrétion des acides biliaires et de la cholestérine. *Beitr. z. chem. Phys. und Pathol.*, 1908.
**Guérin**. — Réaction de Peltenkoffer. *Journal de pharm. et chimie*, 1908.
**Letienne**. — *La bile à l'état pathologique*. Th. Paris, 1891.
**Orndorff**. — Bilirubine. *Am. Chem. J.*, Balt., 1905, p. 215.
**Rzentkowski**. — Physiologie der Galle. *Bioch. Zeitschr.*, 16,146, 1909.
**Segale**. — Galle der Leber und der Gallenblase. *Zentralbl. f. die ges. phys. u. path. des Stoffwechs.*, 1907.
**Schipper**. — Réaction des pigments biliaires dans l'urine. *Bioch. Zeitschr.*, t. IV, p. 241, 1908.
**Skreczka**. — Ueber Pigmentbildung in Extravasaten. *Ziegl. Beitr.*, 1887.
**Stadelmann**. — Ueber Cholagoge. *Berl klin. Woch.*, 1896.
**Tarchanov**. — Zur Kenntniss der Gallenfarbstoffbildung. *Pfluger's Arch.*, t. IX, p. 329.
**Wertheimer et Lepage**. — *Archives de physiol.*, 1897, p. 365.
— *Ibid.*, 1898, p. 334.
— *Ibid.*, 1899, p. 259.

### 3° Ictères hémolytiques cliniques et expérimentaux.

**Baelde et Lavraud**. — *C.R. Soc. biol.*, 1888.
**Bonanni**. — L'urine dans l'ictère grave. *Bull. d. r. Ac. med. de Roma*, 1899.

**Brûlé.** — Th. Paris, 1909.
**Castaigne.**— *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1907.
**Dario Baldi.** — *Lo Sperimental,* août 1884
**Fischler.** — In. Diss. Heidelberg, 1906.
**Gorodcki.** — In. Diss. Dorpat, 1889.
**Gouget.** — Th. Paris, 1895.
**Hanot.** — *C. R. Soc. biol.*, 1884, et *Arch. gén. de méd.*, janvier 1885.
**Herrman.** — *De effectu sanguinis diluti in secretionem urinæ.*
**Kuhne.** — *Virch. Arch.*, t. XIV, p. 59.
**Laffargue.** — *Insuffisance hépatique et réaction de Hay dans la pneumonie.* Th. Bordeaux, 1902.
**Lapicque.** — *C.R. Soc. biol.*, 1897, p. 464.
**Lesné et Ravaut.** — *C.R. Soc. biol.*, 1901, p. 1107.
**Ponfick.** — *Virchov's Arch.*, p. 62.
**Robin (Albert).** — Acholie pigmentaire. *C.R. Soc. biol.*, 1884.
**Stadelmann.** — *Der Ikterus.* Stuttgart, 1891.
— *Arch. f. exper. pathol.*, t. XXIV, 1888, p. 270.
**Tarchanoff.** — *Pfluger's Arch.*, t. VIII, p. 53.
— *Ibid.*, t. IX, p. 53.
**Troisier.** — Th. Paris, 1910.
**Widal, Abrami et Brule.** — *Bull. Soc. méd. hôp.*, Paris, 1907.

### 5° Histologie du foie au cours des ictères.

**Abramov et Samoïlovicz.** — *Virch. Arch.*, 199, p. 176.
— *Ibid.*, 201, p. 181.
**Brandtz.** — Ueber Einschlüsse im Kern der Leberzelle u. ihre Beziehungen zur Pigmentbildung. *Ziegl. Beitr. zur Pat. An. u Allg. Pathol.*, t. XLV, 1909.
**Browicz.** — Intussusception der Erythrocyten durch die Leberzelle. *Virchov's Arch.*, 1902, p. 168.
— *Wien. klin. Woch.*, 1900, p. 13.
— *Anz. Akad. Wissensch.*, Krakau, mars 1897, p. 121, avril 1898, p. 162, juillet 1899, p. 359.
**Eppinger.** — *Ziegl. Beitr.*, t. XXXI, 1902, p. 230.
**Fiessinger.** — Th. Paris, 1908.
— Des canalicules biliaires intercellulaires en histologie pathologique *Arch. méd. exp. et d'an. path.*, 1910, n° 1.
**Fiessinger et Lyon-Caen.** — *C. R. Soc. de biol.*, janvier, mars 1910.
**Grandis.** — *Arch. ital. Biol.*, t. XII, 1889, fasc. 1, p. 137.

**Jagie.** — *Ziegl. Beitr.*, t. XXXII.
**Kronig.** — *Virch. Arch.*, t. CX, p. 879.
**Letulle et Nathan-Larier.** — *C.R. Soc. biol.*, 1902,
**Oblonsky.** — *Ziegl. Beitr.*, 1883.

### 6° Action toxique de la bile et de ses éléments.

**Bard.** — Les bradycardies ictériques. *Sem. méd.*, 1903.
**Bayer.** — Gallenhämolyse. *Bioch. Zeit.*, 1908, t. IX, p. 58.
**Bermbach.** — Galle und Galleimmunserum. *Arch. f. die ges. physiol.*, 1907, t. CXVIII, p. 205.
**Bickel.** — *C.R. Ac. Sc.*, 1897.
**Crouzon et Le Play** — *Soc. méd. hôp. Paris*, 1907.
**Feltz et Ritter.** — Action des divers principes de la bile sur l'organisme. *Journ. de l'anat. et de la physiol.*, juin 1876.
— *C.R. Ac. Sc.*, 1882.
**Fenyvens (Van).** — Action hémolytique de la bile. *Bioch. Zeit.*, 1907, p. 114.
**Ludke.** — *Centralb. für Bakt. u. Parasit.*, t. XLII, 1906, p. 455.
**Parisot.** — Mécanisme de la bradycarde ictérique. *Congrès méd.*, Paris, 1910.
**Peyri.** — *Action névrolytique de la bile.* Th. Bordeaux, 1906.
**Rist et Ribadeau-Dumas.** — *C.R. Soc. biol.*, 1903.
**Roszi.** — *Archiv di Fisol.*, 1907.
**Traube et Goldhenthal.** — *Bioch. Zeit.*, t. X, p. 387.

# TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION. . . . . 7

PREMIÈRE PARTIE

LA TENSION SUPERFICIELLE.

CHAPITRE PREMIER. — Définition et mesures . . . . 9

CHAPITRE II. — Influence de la bile, des sels biliaires et d'autres substances sur la tension superficielle des urines . . . . . 20

CHAPITRE III. — La tension superficielle en physiologie et en pathologie générale . . . . . 40

DEUXIÈME PARTIE

APPLICATION DE L'ÉTUDE DE LA TENSION SUPERFICIELLE DE L'URINE AU RÔLE DU FOIE DANS LES DIFFÉRENTS ICTÈRES.

CHAPITRE PREMIER. — Principaux éléments composants de la bile . . . . . 54

CHAPITRE II. — Etude de la tension superficielle des urines au cours des différents ictères expérimentaux ou cliniques. . . . . 62

CHAPITRE III. — La sécrétion biliaire normale et pathologique chez l'homme et chez les animaux d'expérience . . . . . 76

CHAPITRE IV. — Examen histologique des foies d'animaux soumis aux différentes sortes d'ictères. 86

CHAPITRE V. — Physiologie pathologique des ictères. — Troubles d'intoxications biliaires. . . 104

CHAPITRE VI. — Applications à la pathologie. — Essai de classification des ictères en clinique. . 112

EXPÉRIENCES. . . . . 127

OBSERVATIONS . . . . . 133

CONCLUSION . . . . . 137

BIBLIOGRAPHIE . . . . . 141

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).